

## PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/148024>

Please be advised that this information was generated on 2018-07-07 and may be subject to change.

2570

# Thymustumoren



F. A. A. M. Croiset van Uchelen





# Thymustumoren



Promotor : Prof. Dr. L. K. M. H. Lacquet  
Co-referent : Dr. L.H.M. van Gorp

# Thymustumoren

Proefschrift

ter verkrijging van de graad van doctor in de geneeskunde  
aan de Katholieke Universiteit te Nijmegen,  
op gezag van de Rector Magnificus Prof. Dr. P. G. A. B. Wijdeveld,  
volgens besluit van het college van decanen  
in het openbaar te verdedigen  
op vrijdag 15 mei 1981 des namiddags te 4.00 uur

door

Fernand Adrianus Antonius Marie Croiset van Uchelen

geboren te Naarden

**Ter nagedachtenis aan vader.**

**Aan Gwendolyn  
Eliane  
Olivier  
Frederik**



## Voorwoord

Een ieder, die bij de tot stand koming van deze dissertatie behulpzaam is geweest, ben ik zeer erkentelyk. Dit proefschrift werd bewerkt op de afdelingen chirurgie, pathologie en pulmonologie van het Sint Antonius Ziekenhuis te Utrecht

De patienten gegevens werden beschikbaar gesteld door de volgende ziekenhuizen: Amsterdam: Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis; Onze Lieve Vrouwe Gasthuis; Wilhelmina Gasthuis; Arnhem: Sint Elisabeth Gasthuis en Gemeente Ziekenhuis; Deventer: Sint Geertruiden Gasthuis; Groningen: Academisch Ziekenhuis; Den Haag: Ziekenhuis Bronovo; Ziekenhuis Leyenburg, Het Rode Kruis Ziekenhuis; Heerlen: De Wever Ziekenhuis; Leeuwarden: Diaconessenhuis; Leiden: Academisch Ziekenhuis; Nijmegen: Sint Radboud Ziekenhuis en Het Universitaire Longcentrum, bestaande uit de afdeling longziekten van de interne kliniek van het Sint Radboud Ziekenhuis en het Medisch Centrum Dekkerswald; Rotterdam: Het Academisch Ziekenhuis Dijkzigt; Clara Ziekenhuis; Eudokia Ziekenhuis, Zuider Ziekenhuis; Utrecht: Academisch Ziekenhuis; Sint Antonius Ziekenhuis, Warnsveld; Het Streek Ziekenhuis "Het Nieuwe Spitaal".

De statistische bewerking werd verricht door de Mathematisch Statistische Advies Afdeling van de Katholieke Universiteit te Nijmegen (Hoofd Drs. P.H. van Elteren). Het manuscript werd uitgetypt door de dames H.C.A.M. Rockx en M.C. Caldenhoven-Palma.

De taalcorrecties werden uitgevoerd door Mevr. J. Kramer-Vreugdenhil

Daadwerkelijke steun bij het schrijven van dit proefschrift heb ik gekregen van Prof. Dr. L.K. Lacquet; Dr. L.H.M. van Gorp; Prof. Dr. L. Kater; Dr. G.F.I. Jennekens; Dr. C.J.J. Westerman en Dr. W.P.L. van Boven en voorts de chirurgen uit het Sint Antonius Ziekenhuis te Utrecht.

Bijzondere dankbaarheid gaat uit naar wijlen Prof. Dr. J. Swierenga, die mij destijds stimuleerde de thymustumoren tot onderwerp van nadere studie te maken.



# Inhoud

Hoofdstuk I.	13
I. 1. De anatomie van de thymus	13
I. 1. a. De bloedvoorziening	14
I. 1. b. De perivasculaire ruimte	15
I. 1. c. Het lymfvatensysteem	15
I. 1. d. De zenuwvoorziening	15
I. 2. De embryologie	16
I. 2. a. Het ectopisch thymusweefsel	17
Hoofdstuk II.	21
II. 1. De histologie	21
II. 1. a. De lichaampjes van Hassall	22
II. 2. De pathologische anatomie	24
II. 3. De thymuscysten	27
II. 3. a. De pathologische anatomie van de cysten	28
II. 3. b. De cysteuze thymomen	28
II. 3. c. De thymo-lipomen	28
II. 3. d. Morbus Hodgkin van de thymus	29
II. 3. e. De carcinoïde tumoren van de thymus	30
Hoofdstuk III.	33
De functies van de thymus.	
III. 1. Inleiding	33
III. 2. De thymus als orgaan	34
III. 3. Het centrale thymusgebied	35
III. 4. De T-lymfocyten	36
III. 5. De humorale factoren van de thymus	37
III. 6. De thymusfunctie in relatie tot de leeftijd	38
III. 7. De thymus en immunodeficiëntie ziekten	38
III. 8. De betekenis van de thymus in de carcinogenesis.	39



Hoofdstuk IV.	41
IV. 1. Geassocieerde syndromen bij thymomen	41
IV. 2. De lymfoide hyperplasie	44
IV. 3. De betekenis van de kiemcentra bij myasthenia gravis	45
IV. 4. Myasthenia gravis	47
IV. 4. a. Antilichamen	48
IV. 4. b. De betekenis van de lymfocyten bij myasthenia gravis	49
IV. 4. c. Het thymopoietine	50
IV. 4. d. De resultaten van thymectomie en thymo-thymectomie bij myasthene patiënten	51
IV. 5. Thymomen en myasthenia gravis	53
IV. 6. De prognose van patiënten met thymustumoren en myasthenia gravis	54
IV. 7. Het ontstaan van myasthenia gravis na thymoomexstirpatie.	55

Hoofdstuk V.	57
--------------	----

De symptomatologie, diagnostiek en behandeling van thymustumoren.

V. 1. De symptomen	57
V. 2. De diagnostiek	59
V. 3. a. Enige algemene aspecten van thymustumoren	63
V. 3. b. Beschouwingen over maligniteit en benigniteit	64
V. 4. a. De Chirurgische Therapie	65
a. 1. De chirurgische toegangswegen	67
a. 2. De chirurgische toegangsweg bij myasthenia gravis	68
a. 3. De pre- en postoperatieve behandeling	69
a. 4. Recidieven	70
a. 5. Metastasen	71
V. 4. b. De radiotherapie	72
V. 4. c. De medicamenteuze therapie.	73

## Statistische bewerking en bespreking van het patientenmateriaal.

VI.1.	De statistische methode	76
VI.2.	Inleiding	78
VI.2.a.	Preoperatieve klachten en/of syndromen	80
VI.2.b.	Diagnostische bevindingen	80
VI.3.	Een overzicht van de patientsamenstelling.	82
VI.4.	De localisatie van de thymustumoren	84
VI.4.a.	De localisatie van de thymustumoren in de thorax	84
VI.4.b.	De localisatie van de thymustumoren in de thymus	85
VI.4.c.	De relatie tussen histologisch type van de tumor en de localisatie in de thymus	85
VI.5.	De betekenis van de histologie	85
VI.5.a.	De histologie; maligniteit en benigniteit	86
VI.5.b.	De histologie en het voorkomen van recidieven	88
VI.5.c.	De histologie; grootte en gewicht van de tumoren	89
VI.5.d.	De histologie en het voorkomen van thoracale en perifere metastasen	89
VI.6.	Myasthenia gravis	90
VI.6.a.	De histologie en de ernst van de myasthenie	91
VI.6.b.	De kliercentra	92
VI.6.c.	De remissies van de myasthenie	92
VI.6.d.	Het postoperatieve beloop	92
VI.7.	De chirurgische therapie	93
VI.7.a.	De complicaties	94
VI.7.b.	De uitgebreidheid van de resecties	94
VI.7.c.	De tijd dat de tumor aanwezig was, voordat de P.A. diagnose werd verkregen	95
VI.7.d.	De gevolgen van een niet radicaal geopereerde tumor	96

VI. 8.	De radiotherapie	101
VI. 8. a.	De indicaties	101
VI. 8. b.	De complicaties	102
VI. 8. c.	De resultaten	102
VI. 9.	De medicamenteuze therapie	103
VI. 10.	Geassocieerde syndromen anders dan myasthenia gravis	104
VI. 11.	De overlevingsfrequenties	111
VI. 12.	De doodsoorzaken	115
	Samenvatting en conclusies	117
	Summary and conclusions	129
	Literatuurlijst	140
	Curriculum vitae	163



# Inleiding

Thymustumoren behoren tot de zeldzame aandoeningen van het lichaam. Meestal zijn het niet-invasieve langzaam groeiende tumoren, gelegen in het voorste-bovenste mediastinum. Deze tumoren tonen een onvoorspelbaar gedrag. Goed omkapselde tumoren kunnen na jaren ineens infiltrerende groei tonen.

Een groot aantal geassocieerde syndromen komt voor bij patiënten met thymomen, hiervan is myasthenia gravis het meest bekend.

Omtrent de therapie en de prognose van patiënten met thymomen, heerst geen eenstemmigheid, ondermeer omdat er nog geen duidelijke morphologische kenmerken zijn aangetoond, die correleren met het maligne of benigne gedrag van de thymomen.

In dit proefschrift is getracht na een uitgebreide literatuurstudie en na bestudering en statistische bewerking van de ziektegeschiedenissen van 182 patiënten met thymustumoren, verkregen uit 21 ziekenhuizen in Nederland; richtlijnen te geven voor de diagnostiek en de behandeling van thymustumoren.



- I.1. De anatomie van de thymus
  - I.1.a De bloedvoorziening
  - I.1.b De perivasculaire ruimte
  - I.1.c Het lymfvatensysteem
  - I.1.d De zenuwvoorziening
- I.2. De embryologie
  - I.2.a Het ectopisch thymusweefsel

## I.1. De anatomie van de thymus.

De thymus ligt in het trigonum thymi van het bovenste voorste mediastinum, en onderscheidt zich van het extra-pleurale en mediastinale vet door zijn kleur, zijn lobulatie en zijn vastere structuur.

De thymus bestaat uit twee kwabben, die veelal in grootte variëren en ieder door een kapsel zijn omgeven. Elke kwab is door fibreuze septa in lobuli verdeeld, en bestaat uit de lymfocytenrijke cortex en een lymfocytenarme medulla. In de medulla bevinden zich ook meer epitheelcellen dan in de cortex.

De kwabben kunnen zich craniaalwaarts uitbreiden tot aan de onderpolen van de glandula thyroidea. De beide bovenpolen de zgn. thymushorens zijn meestal door het ligamentum thyreothymica verbonden met de basis van de schildklier. In deze ligamenten kunnen zich bloedvaten bevinden. Caudaalwaarts breidt de thymus zich uit over het pericard tot het niveau van de derde tot de vijfde rib, soms zelfs tot aan het diafragma.

De thymus is van het sternum gescheiden door voortzetting van de fascia colli media, de beide omslagplooien van de pleurae en het substernale vet, waarin zich zijtakken van de arteria mammaria interna bevinden (Pernkopf 1963).

Tussen het pericard en het sternum, in de mediaanlijn ter hoogte van de derde tot en met de vierde rib, ligt het ligamentum sterno-pericardiacum superior (Derra, 1958; Nagy, 1962) dat beide thymuskwabben van elkaar scheidt.

Naar lateraal kan de thymus zich uitbreiden tot de nervus phrenicus.

De thymus ligt op het pericard, rechts tegen de vena cava superior en links op de vena anonyma en de aorta ascendens. Tussen het pericard, de grote vaten en de thymus bevindt zich een bindweefselstructuur, de lamina thyreo-pericardiacum (Wilputte, 1973; Gaillard, 1974), die een voortzetting is van pretracheale fascie (Derra, 1958; Nagy, 1962; Haffler, 1969).

Ter hoogte van de eerste rib liggen beide thymushorens gefixeerd in een duplicatuur van de fascia colli media (Corning, 1914; Derra, 1958; Nagy, 1962).

Niet zelden liggen één of beide kwabben achter de vena anonyma, de zgn. „sanduhr-



thymus" (Sloan, 1943; Derra, 1958; Tesseraux, 1959; Adler, 1970; Jaretzki, 1977). Ook kan de thymus zich uitbreiden tot aan het diafragma, de zgn. thymoptose (Tesseraux, 1959; Adler, 1970; Jaretzki, 1977).

### *1.1 a De bloedvoorziening.*

De arteriele vascularisatie is variabel en gecompliceerd. De grote artieren lopen meestal aan de dorsale zijde van de thymus. Altijd aanwezig zijn:

- de arteriae thymica inferiores, die ontspringen uit de arteria mammaria interna
- de zijtakken van de arteria pericardiaco-phrenica; dikwijls komen anastomosen voor tussen de arteriae pericardiacae van beide kwabben.

Minder frequent komen uni- en/of bilateraal voor.

- de arteria thymica superior, ook wel genoemd de arteria thyreo-thymica, afkomstig van de arteria thyreoidea inferior of superior, die in het thyreothymische ligament loopt (Latarjet, 1911; Sloan, 1943; Tesseraux, 1959; Pernkopf, 1963)

Minder vaak zijn aanwezig:

- de arteria thymica media, afkomstig van de arteria thyreoidea inferior en de arteriele arcade onder de isthmus, welke tussen beide thymushorens loopt en aan weerszijden artieren afgeeft (Pernkopf, 1963; Gaillard, 1974)
- arteriae afkomstig van respectievelijk de truncus thyreo-cervicalis, de truncus brachio-cephalicus, de arteria carotis communis, de aortaboog (Tesseraux, 1959) en van de arteria scapula transversa (Sloan, 1943).

De lobuli van de thymuskwabben bezitten een eigen capillair netwerk (Blanc, 1974, 1975). De lobaire artieren penetreren het thymuskapsel en geven de interlobaire artieren af. Deze interlobaire artieren lopen in de bindweefselsepta naar de hilus van de lobuli. In het centrum van de hilus geven de interlobaire artieren centro-lobulaire takken af die de grens tussen cortex en medulla volgen. Deze lobulaire artienolen vormen in de cortex een uitgebreid capillair netwerk. De capillaren in de medulla liggen in nauw contact met de lichaampjes van Hassall.

De lobuli bezitten een centraal en een perifeer veneus systeem met talrijke arterio-veneuze anastomosen. De centro-lobulaire en peri-lobulaire venen monden uit in de interlobulaire vene, die overgaat in de lobaire vene. Deze penetreert het thymuskapsel en mondt uit in het oppervlakkige veneuze systeem. Dit oppervlakkig veneuze systeem is vrij constant en bestaat uit één grote, tussen beide kwabben lopende vene, en twee kleinere randvenen, die aan de laterale zijde van de kwabben lopen (Clark, 1973; Blanc, 1974, 1975; Bearman, 1976, 1978).

De grote centrale vene, ook wel de vene van Keynes genoemd (Keynes, 1954), mondt uit in de vena anonyma  $\pm$  2-3 cm lateraal van de vena cava superior. Naar distaal splitst deze vena van Keynes zich in twee grote takken, die aan de mediale zijde naar de onderpolen lopen, waar zij zich opsplitsen in een groot aantal venen. Uit dit veneuze netwerk ontstaan dan beide laterale venen, die veel kleiner zijn dan de centrale vene.

De laterale venen monden rechts uit in de vena cava superior en links in de vena anonyma, lateraal van de vene van Keynes (Kreel, 1968, 1970, 1973; Yune, 1970; Rémy, 1970, 1972).

Anomalieën van de veneuze circulatie zijn:

- A. Het ontbreken van de vene van Keynes (Kark, 1971);
- B. Een kleinere centrale vene en twee grote laterale venen, die uitmonden in de vena thyreoidea of de vena jugularis interna (Rémy, 1970),
- C. Twee grote hoofdstammen die uitmonden in de vena cava superior en de vena anonyma.

Daartussen bevindt zich een veneus collateraal netwerk (Rémy, 1970)

### *1.1.b De perivasculaire ruimte.*

De in de thymus aanwezige artieren en venen worden omgeven door een ononderbroken perivasculaire ruimte, begrensd door twee membranen, die de vaten scheidt van het thymusparenchym. Deze perivasculaire ruimte wordt namelijk enerzijds begrensd door de endotheliale vasculaire basaalmembraan, anderzijds door de epitheliale basaalmembraan, een voortzetting van de epitheliale cellaag, die het thymusoppervlak bedekt en gelegen is onder het mesenchymale bindweefselkapsel

De perivasculaire ruimte is wijd rondom de grote vaten in de septa en bij de cortico-medullaire overgang, en zeer smal bij de corticale en medullaire capillairen (Kostowiecki, 1967; Blanc, 1970, 1974, Bloodworth, 1975, Rosal, 1976; Bearman, 1976, 1978; Levine, 1978).

### *1.1.c Het lymfvoatensysteem*

De thymus bezit geen afferente lymfvaten. De efferente lymfvaten, afkomstig uit medulla en cortex staan in verbinding met de perivasculaire ruimte. Ook lopen er lymfvaten via de bindweefselsepta naar de oppervlakte van de thymus, waar zij een netwerk vormen (Bargmann, 1943, 1964; Smith 1955, 1964; Kobayashi, 1964, Blanc, 1974). Deze centrifugaal lopende oppervlakkig gelegen lymfvaten draineren naar de supra-, pre- en retrothymische lymfklieren, naar de peribronchiale en cervicale lymfklieren en naar de ductus thoracicus (Tesseraux, 1959, Kotani, 1966; Gaillard, 1974).

### *1.1.d De zenuwvoorziening.*

De zenuwvoorziening van de thymus is niet duidelijk (Smith, 1964; Bloom-Fawcett, 1968; Kostowiecki, 1969). De zenuwtakken van de nervus vagus, sympathicus en parasympathicus lopen in het thymuskapsel en begeleiden de bloedvaten en capillairen.

## I.2. De embryologie.

De thymus ontstaat in de 5e week van de ontwikkeling bilateraal uit het ventrale deel van het entoderm van het 3e paar kieuwzakjes. Tegelijkertijd ontwikkelen zich de glandulae parathyreoideae inferiores uit het dorsale deel (Hammar, 1905, 1921; Weller, 1933; Norris, 1938; Patten 1976). Mogelijk zou thymusweefsel ook ontstaan uit het ventrale deel van het 4e paar kieuwzakjes (Groschuff, 1900; Gilmour, 1937; Van Dijke, 1941). Normaliter zou dit thymusweefsel echter weer verdwijnen vóór het einde van het foetale stadium.

Tijdens de 5e week (4-9 mm stadium), dus in de preprimordiale fase en nog voordat het entodermale weefsel differentiatie toont, maakt de 3e entodermale kieuwzak contact met het ectoderm van de 3e kieuwspleet (Norris, 1938). Daarna vormt zich uit het ectodermale weefsel van de 2e, 3e en 4e kieuwspleet de cervicale sinus als een buisvormige structuur. De entodermale thymus en de cervicale sinus groeien nu snel in caudale richting. De verbinding met de kieuwzak, de ductus thymo-pharyngeus, oblitereert vervolgens, waardoor de thymus het contact met de pharynx verliest. Ook het weefsel van de glandulae parathyreoideae inferiores ontwikkelt zich nu.

Als het embryo ongeveer 20-30 mm lang is, vergroeit de ectodermale cervicale sinus intens met de entodermale thymus. Het lumen van de sinus verdwijnt door snelle proliferatie van de omgevende cellen. Voorts migreren de cervicale sinuscellen nu over de gehele oppervlakte van de entodermale thymus. Deze vormen aldus het primordium van de primitieve epitheliale cortex (Hammar, 1909, 1921; Kingsbury, 1915; Norris, 1938). Vanaf de 2de maand begint bij embryo's van ongeveer 30 mm lengte de lobulatiefase. Deze lobulatie komt tot stand door oppervlakkige plooiingen van de primitieve cortex. Door verdere proliferatie van de cervicale sinuscellen worden de instulpingen dieper en worden de definitieve corticale lobuli gevormd. De entodermale cellen, die de medulla vormen, worden getransformeerd in een cytoplasmatisch netwerk. De medullaire cellen worden langer en smaller en de interstitiële ruimten groter. Aan het einde van de 2de maand wordt het entodermale thymus-complex omgeven door een mesenchymaal kapsel. Daarin ontstaat vervolgens een epitheliale basaalmembraan, die de meest perifeer gelegen epitheelcellen scheidt van bindweefselkapsel, bloedvaten en interstitiële ruimten (Bloodworth, 1975; Bearman, 1976). Na het ontstaan van het definitieve kapsel groeien capillairen en bindweefselcellen de thymus binnen en ontwikkelen deze zich tot grotere vaten en bindweefsel-septa. Ook groeien nu reticuline vezels, afkomstig van de adventitia van bloedvaten, kapsel en septa, uit tussen de epitheliale cellen (Norris, 1938). Gedurende de tijd, dat het embryo groeit van 30 tot 100 mm lengte, verschijnen de eerste lymfoblasten in de subcorticale zone en vervolgens kan men een corticale ectodermale, subcorticale lymfocytenrijke en entodermale medullaire zone onderscheiden. Hierna volgt een volledige differentiatie, resulterend in een lymfocytenrijke cortex en de medulla (Norris, 1938; Sloan, 1943).

Over de ontstaanswijze van de lymfocyten in de thymus heerst nog geen eenstem-

migheid. Sommige auteurs menen dat de lymfoblasten autonoom uit het entodermale thymusweefsel ontstaan, de zgn. transformatietheorie (von Kolliken, 1879; Auerbach, 1961; Miller, 1964; Ackerman, 1965; Törö, 1967), anderen stellen echter dat de lymfoïde cellen ontstaan in het omgevende mesenchymale weefsel en van daaruit de thymus binnendringen (Beard, 1899, 1900; Hammar, 1905; Maximow, 1909). Norris (1938) meldt in zijn goede studie van 130 humane embryo's dat pas lymfocyten in de thymus verschijnen, wanneer bloed- en lymfvaten reeds aanwezig zijn. Recente studies geven de meeste steun aan de theorie, dat de lymfoïde stamcellen ontstaan in het beenmerg en de foetale lever en daarvan naar de thymus migreren (Ford, 1963, 1966; Burnet, 1969; Goldstein, G., 1969, 1972; Goldstein, A., 1971; Stutman, 1977; Levine, 1978). De lichaampjes van Hassall verschijnen in de 12e week bij embryo's van 50-60 mm lengte in de medulla (Tesseraux, 1956, 1959). Vooralsnog overheerst de mening dat deze Hassallse lichaampjes van entodermale epitheliale oorsprong zijn (Sloan, 1943; Kouvalainen, 1964; Kameya, 1965; van den Tweel, 1971).

Onderzoekingen van Fielding (1963), Dustin (1970), Gaudecker (1974) en Bloodworth (1975) wijzen echter op een ectodermale epitheliale oorsprong. Norris meende in 1938 te hebben aangetoond, dat de Hassallse lichaampjes ontstaan uit de ectodermale cellen van de primitieve thymus cortex. Tijdens de lobulatiefase komen sommige van deze ectodermale cellen ter plaatse van de interlobulaire plooiën geïsoleerd te liggen en verplaatsen deze zich vervolgens, naarmate de lymfocyten prolifereren steeds verder naar de medulla.

De functie en de structuur der Hassallse lichaampjes worden in Hoofdstuk II besproken.

De afdaling van de thymus naar het trigonum thymi in de thoraxholte begint aan het einde van de 8e week. De beide door een mesenchymaal kapsel omgeven kwabben van de thymus migreren naar de mediaanlijn, verkleven daar met elkaar, doch vergroeiën nimmer (Gilmour, 1937; Norris, 1938; Sloan, 1943; Tesseraux, 1959; Patten, 1968, 1976). Ze scheiden zich ook af van de glandulae parathyreoideae inferiores. Tijdens de afdaling, die ongeveer 3 weken duurt, roteert de thymus frequent om zijn lengte-as.

De glandulae parathyreoideae inferiores worden bij  $\pm 20$  tot 30% van de gevallen aangetroffen zowel in beide bovenpolen van de thymus als in het parathymische weefsel (Kurtay, 1969; Nathaniels, 1970; Furuya, 1971; Freeman, 1976; Wang, 1976).

### *1.2.a Het ectopisch thymusweefsel.*

Onder ectopisch thymusweefsel wordt in deze studie verstaan: weefsel gelegen buiten het mediastinum anterius en/of thymusweefsel gelegen buiten het thymuskapsel. Dit ectopisch thymusweefsel kan ontstaan door een abnormale descensus thymi, die unilateraal, bilateraal, partieel of totaal is. Andere oorzaken van ectopie kunnen zijn anomalieën in de embryonale ontwikkeling, zoals het persisteren van thymusweefsel afkomstig uit het 4e kieuwzakje of een onvolledige obliteratie van de

ductus thymo-pharyngeus (Gilmour, 1937, 1938, 1941; Van Dyke, 1941; Patten, 1968; Maisel, 1975). Weefselstukken van de craniale uitlopers van de thymus, de zogenaamde thymushorens, kunnen tijdens de afdaling afbreken. Deze weefselstukken kunnen in de hals achterblijven of mee migreren naar het mediastinum anterius, waar zij dan extra-capsular terecht komen en door sommige auteurs ook wel „versprengte Keimen” worden genoemd (Norris, 1938; Adler, 1968, 1970; Patten, 1968, 1976; Masaoka, 1975; Guba, 1978).

Ook rotatiestoornissen kunnen een abnormale ligging veroorzaken, bijvoorbeeld in het mediastinum posterior (Forsee, 1953; Adler, 1970; Cooper, 1972).

Het ectopisch gelegen thymusweefsel kan voorkomen in het gehele embryonale afdalingstraject vanaf de recessus piriformis langs de carotisschede tot in het mediastinum. Het komt bij  $\pm 20\%$  van de gevallen in de cervicale regio voor (Rieffel, 1909; Gilmour, 1938; Montpellier, 1939; Michelson, 1956; Shackelford, 1974; Tovi, 1978). Meestal wordt het echter aangetroffen in de nabijheid van de glandulae parathyreoideae inferiores en de glandula thyreoidea (Tesseraux, 1959; Kurtay, 1969; Nathaniels, 1970; Furuya, 1971).

Maisel (1975) vond bij een onderzoek bij 30% van 67 menselijke embryo's, waarbij de descensus thymi voltooid was, een unilaterale en in 10% een bilaterale cervicale voortzetting van de thymus. Deze reikten enerzijds tot aan de onderpolen van de glandula thyreoidea, en anderzijds tot een lager cervicaal niveau; bij 9% unilateraal en bij 27% bilateraal. Een thymuskwab die zich uitbreidt van het trigonum thymi tot aan de carotis bifurcatie wordt bij ongeveer 7% van de gevallen waargenomen (Noback, 1921; Lewis, 1962; Maisel, 1975). Extra-capsular gelegen thymusweefsel wordt in de cervicale regio in ongeveer 8% aangetroffen (Gilmour, 1938; Barrick, 1969; Jaretzky, 1977). Van de thymus kunnen zowel beide kwabben craniaal van de glandula thyreoidea liggen (Arnheim, 1950; Tesseraux, 1959; Thompson, 1972) als één kwab (Laage-Hellman, 1952; Michelson, 1956; Shackelford, 1974).

Een belangrijke studie verrichtte Masaoka (1975). Hij onderzocht het parathymische vetweefsel bij patienten, die een radicale thymectomie ondergingen voor myasthenia gravis. Hij stelde vast, dat in dit parathymische vetweefsel bij 72% van de gevallen extra-capsular thymusweefsel aanwezig was. Dezelfde bevindingen werden door Rzepecki (1975) beschreven. Andere uit de literatuur verzamelde abnormale localisaties van thymusweefsel zijn:

- pretracheaal ter hoogte van incisura jugularis sterni (Sealy, 1965; Bay, 1970; Shackelford, 1974)
- in de supraclaviculaire groeve (Arnheim, 1950; Thornburn, 1952)
- lateraal en dorsaal van de trachea (Noback, 1921; Sealy, 1965)
- intrapulmonaal (Adler, 1970; Basserman, 1975)
- bij een hoofdbronchus (Castleman, 1955; Yeoh, 1966)
- dorsaal van de vena cava superior (Noback, 1921; Shackelford, 1974)
- in de carotisschede (Montpellier, 1939)
- bij de schedelbasis (Hagens, 1932).

Hoewel het cervicaal gelegen thymusweefsel zich meestal als een asymptomatische zwelling manifesteert, kunnen door verdringing van omgevende structuren klachten ontstaan, zoals dysphagie, heesheid en dyspnoe, (Thompson, 1972; Shackelford, 1974; Guba, 1978).

Zelden veroorzaakt intrathoracaal gelegen ectopisch thymusweefsel door compressie van trachea of bronchus respiratoire symptomen (Adler, 1970; Shackelford, 1974). Het in de cervicale regio gelegen thymusweefsel wordt meestal op jeugdige leeftijd aangetroffen, omdat de thymus dan het grootst is.

Tussen het 2e en 4e jaar is dit relatief, omstreeks de puberteit absoluut (Hammar, 1926; Barrick, 1969; Goldstein, G. 1969).

Cysteuze degeneratie komt frequenter voor bij cervicaal ectopisch gelegen thymusweefsel dan bij de normaal gelocaliseerde thymus. Mogelijk hangt dit samen met het feit dat deze aberrante weefselresten ontstaan door anomalieën van de embryogenese (Tesseraux, 1959; Indeglia, 1967; Mikal, 1974; Bothra, 1975; Rosai, 1976; Guba, 1978). Het aberrant gelegen thymusweefsel kan ook maligne degenereren zonder dat de normaal gelocaliseerde thymus bij dit proces is betrokken (Pirkey, 1954; Major, 1957; Adler, 1970; Ridenhour, 1970; Thies, 1972; Bothra, 1975; Freifeld, 1975).

Hoewel diverse auteurs van mening zijn dat het aberrante thymusweefsel, ontstaan door anomalieën in de embryogenese, meer geneigd is tot maligne ontaarding (Laage-Hellman, 1952; Adler, 1970; Thies, 1972; Bothra, 1975), kan deze opvatting toch niet als algemeen geldend worden geaccepteerd (Schaberg, 1978). De diagnose cervicaal gelegen thymusweefsel kan moeilijk zijn. Er moet onderscheid worden gemaakt tussen: unilateraal of bilateraal cervicaal thymusweefsel zonder meer, hyperplastisch cervicaal thymusweefsel, cervicale thymuscyste, thymoom en andere in de hals voorkomende zwellingen.



- II.1 De histologie
  - II.1.a De lichaampjes van Hassall
- II.2 De pathologische anatomie
- II.3 De thymuscysten
  - II.3.a De pathologische anatomie van de cysten
  - II.3.b De cysteuze thymomen
  - II.3.c De thymo-lipomen
  - II.3.d Morbus Hodgkin van de thymus
  - II.3.e De carcinoïde tumoren van de thymus

## II.1 De histologie

De thymus bezit een epitheliale structuur, waarin mesenchymale cellen infiltreren. De kwabben worden omgeven door een fibreus kapsel, dat collagene vezels bevat, bloedvaten, kleine lymfvaten en autonome zenuwtakjes. Vanuit het kapsel ontstaan fibreuse septa, die de contouren van de interlobulaire ruimten volgen en deze ruimten in meer of mindere mate opvullen (Norris, 1938; Bloom, 1968; Patten, 1968; Goldstein, G., 1969). Onder het thymuskapsel bevindt zich de epitheliale basaalmembraan, die de meest perifere epitheliale cellen bedekt en het thymusparenchym scheidt van kapsel, septae en bloedvaten.

In iedere lobulus is een corticale en een medullaire zone aanwezig. Voorts bezit de thymus een raamwerk van syncytiale epitheliale cellen. In de ruimten van dit raamwerk, bevinden zich onder meer de lymfocyten. De cortex is zeer rijk aan lymfocyten. In de medulla overwegen de epitheliale cellen. Behalve de syncytiale epitheliale cellen komen in de cortex en vooral in de medulla ook nog andere typen epitheel voor. Deze variëren in vorm van rond of ovaal, tot polygonaal (Bloom, 1968; Goldstein, G., 1969; Bloodworth, 1975; Rosai, 1976).

### *De perivasculaire ruimte.*

De bloedvaten en het thymusparenchym hebben een karakteristieke anatomische relatie, tussen beide bevindt zich namelijk de perivasculaire ruimte (Clark, 1973; Blanc., 1974, 1975; Bearman, 1976).

Deze perivasculaire ruimte, die in grootte varieert, bevat o.a. collageen, lymfocyten, leucocyten en plasmacellen. Migratie van lymfocyten door de endotheliale cellen der venulen is beschreven door Söderström (1970), Raviola (1972), Sainte-Marie (1973), Hwang (1974) en Bearman (1978).



Het vaatlumen wordt resp. van de lymfocyten gescheiden door:

- a. de endotheliale cel
- b. de endotheliale of vasculaire basaalmembraan
- c. de perivasculaire ruimte
- d. de epithéliale basaalmembraan en het cytoplasma van de epitheliale cellen.

Tussen de perivasculaire ruimte en het extra-thymische bindweefsel bestaat een continuïteit en derhalve kan de perivasculaire ruimte een extra-parenchymateuze structuur worden genoemd (Kostowiecki, 1967; Pereira, 1971).

Plasmacellen komen zelden in de normale thymus voor en worden het meest aangetroffen bij de bindweefselsepta.

Eosinophile cellen zijn vooral aanwezig in de thymus tot omstreeks de puberteit, daarna neemt hun aantal af. Ze worden voornamelijk gevonden bij de bindweefselsepta en in de medulla, soms ook in de Hassallse lichaampjes (Bhathal, 1965; Goldstein, G., 1969).

Soms zijn in de menselijke thymus argyrophiele cellen aanwezig (Rosai, 1972, zie ook hoofdstuk II.3.e).

Myoidcellen zijn grote ronde cellen met eosinofiel cytoplasma in de medulla. Zij liggen meestal in kleine groepjes bijeen en vaak bij de lichaampjes van Hassall. Ze zijn beschreven door Hammar (1905), Feltkamp-Vroom (1966) en van de Velde (1966, 1970). Deze cellen bevatten myofibrillen en hebben eigenschappen van dwarsgestreept spierweefsel. Antilichamen tegen dwarsgestreept spierweefsel, die reageren met deze cellen, zijn aangetoond door Strauss (1960) en van der Geld (1963, 1966). De myoidcellen kunnen tot contractie worden gestimuleerd (Kater, 1970). De aanwezigheid van acetylcholine receptoren in deze cellen is beschreven door Aharonov (1975) en Kao (1977). De myoid cellen schijnen te ontstaan in het perithymische mesenchymale weefsel en later ingesloten te raken in het parenchym van de thymus (Strauss, 1966; Goldstein, G., 1969; van de Velde, 1970). Andere auteurs stellen dat de myoidcel een gemodificeerde epitheliale cel is (McFarlin, 1966; Ito, 1969).

Voorts komen ook in de thymus mestcellen voor (Goldstein, G., 1969; Bloodworth, 1975; Rosai, 1976). Deze worden soms in het thymusparenchym, de perivasculaire ruimte langs het kapsel of bij de septa aangetroffen. Hun functie is onbekend.

Macrofagen, waarschijnlijk van mesodermale herkomst (Bloodworth, 1965; Rosai, 1976), komen voor in cortex, medulla, bindweefselkapsel, bindweefselsepta en perivasculaire ruimte (Siegler, 1964; Bloodworth, 1965).

### *II.1.a De lichaampjes van Hassall.*

De Hassallse lichaampjes zijn karakteristiek voor de thymus en bevinden zich in de medulla. Zij werden reeds in 1846 beschreven door Hassall.

De lichaampjes hebben een diameter variërend van 30 tot 100  $\mu$  en zijn opgebouwd uit concentrisch gelegen epitheliale cellen. De centraal gelegen cellen tonen vaak

degeneratieve veranderingen, zoals vacuolisatie, hyalinisatie en keratinisatie. Ook calcium depôts worden soms aangetroffen (Kohnen, 1964; Mandel, 1968; Kater, 1973). Deze degeneratie kan resulteren in holtevorming. In één en dezelfde thymus komen grote en kleine van dergelijke holtes voor (Siegler, 1964; Kater, 1970, 1973; Bloodworth, 1975).

In het centrum van de Hassallse lichaampjes en in de cysten komen lymfocyten, leucocyten en macrofagen voor. Deze kunnen daar afgebroken worden (Kouvalainen, 1964; Blau, 1973; Gaudecker, 1974; Bloodworth, 1975).

De lichaampjes van Hassall ontstaan uit epitheliale cellen van de medulla (Hammar, 1926; Törö, 1958; Kohnen, 1964; Kameya, 1965; Van den Tweel, 1971; Kater, 1973).

Het aantal lichaampjes van Hassall is afhankelijk van de leeftijd en wordt beïnvloed door verschillende ziekteprocessen (Hammar, 1929; Bargmann, 1943; Goldstein, G., 1969). Het relatief grootste aantal Hassallse lichaampjes is aanwezig in de vroeg postnatale periode; het absolute grootste aantal omstreeks de puberteit. Sterke vermindering treedt op na de puberteit (Hammar, 1926, 1929; Boyd, 1936; Walford, 1969; Kater, 1970). Toename van het aantal Hassallse lichaampjes vindt plaats bij acute infectieziekten, zowel bij kinderen als volwassenen. Bij chronische nephritis, acute leucaemie en pernicioze anaemie daarentegen vermindert het aantal Hassallse lichaampjes sterk (Hammar, 1926; Bargmann, 1943). In één thymus komen Hassallse lichaampjes voor met verschillende diameter en vorm. Bij jonge mensen zijn zij gemiddeld kleiner dan bij ouderen. Bij ouderen zijn de Hassallse lichaampjes doorgaans ook cysteus (Hammar, 1926; Kater, 1970, 1973).

### *De relatie tussen de Hassallse lichaampjes en bloedvaten.*

Ieder lichaampje van Hassall staat in nauw contact met een van de lobulaire arterie afkomstige capillair, die overgaat in de venulen, die op hun beurt uitmonden in de lobulaire venen. De integriteit van zowel capillair als Hassallse lichaampje wordt bij dit contact niet verstoord (Kater, 1970, 1973; Blanc, 1974).

Diverse auteurs hebben de aanwezigheid van antigeen in de Hassallse lichaampjes aangetoond (Marshall, 1961; Blau, 1967). Kater (1970, 1973) toonde bij dieren aan, dat toegediende antigenen via de corticomedullaire zone en de medulla tenslotte in de Hassallse lichaampjes terecht komen.

Antigenen die leiden tot cellulaire immuniteit, bereikten de Hassallse lichaampjes eerder dan antigenen die leiden tot humorale immuniteit. De antigenen veroorzaakten een toename van het medullaire epitheel en van het aantal Hassallse lichaampjes.

Bovendien werd de diameter van de Hassallse lichaampjes groter. Na 14 dagen had de thymus weer zijn normale morfologische aspect verkregen (Kater, 1973).

Het onderzoek van Kater (1973) steunt de opvatting dat er geen absolute bloed-thymusbarrière bestaat (Sainte-Marie, 1963; Clark, 1964; Blau, 1967; Kostowiecki,

1967), zoals vroeger daartegen werd verondersteld door Marshall, 1961; Raviola, 1972. Wel schijnen de verschillende antigenen op een selectieve manier te worden opgenomen. Op welke manier is vooralsnog onduidelijk (Nossal, 1966; Kater, 1970, 1973).

Omtrent de betekenis van de Hassallse lichaampjes heerst nog geen eenstemmigheid. Volgens Burnet (1962, 1967) en Kouvalainen (1964) elimineren de Hassallse lichaampjes autoreactieve cellen van de thymus. Andere auteurs zijn echter van mening dat in de Hassallse lichaampjes fagocytose plaats vindt en dat zij een depôt zijn voor afbraakproducten van cellen (Kostowiecki, 1964; Hirokawa, 1969; Blau, 1973; Gaudecker, 1974).

De aanwezigheid van gammaglobulines in de Hassallse lichaampjes is aangetoond door Marshall, 1961, Kouvalainen, 1964 en Tomasi 1972.

De selectieve opname van antigenen door de thymus, gepaard gaande met de eerder beschreven histologische veranderingen en verder de relatie tussen Hassallse lichaampjes en capillairen suggereren, samen met de progressieve degeneratie en hun numerieke afname op oudere leeftijd; dat de Hassallse lichaampjes evenals het thymusparenchym betrokken zijn bij de cellulaire immuniteit en mogelijk bij de immunologische bewaking (Kouvalainen, 1964, 1967; Kater, 1970, 1973; Miller, 1973; Bloodworth, 1975).

## II.2 De pathologische anatomie.

### *Algemeen.*

Thymomen zijn tumoren van thymus-specifieke cellen. Hiertoe behoren het thymusepitheel en de lymfocyten. De lymfocyten hebben een andere embryogenese dan het epitheel en vervullen in de thymus een specifieke functie bij het ontstaan van de T-lymfocyten (Norris, 1938; Sloan, 1943; Bloodworth, 1975; Rosai, 1976; Levine, 1978). De neoplastische eigenschappen van deze thymus-specifieke cellen worden door de meeste onderzoekers uitsluitend toegeschreven aan het epitheel, door andere echter ook aan de lymfocyten (Seybold, 1950; Castleman, 1955; Bloodworth, 1975; Levine, 1975, 1978; Rosai, 1976).

### *Macroscopie.*

Het macroscopisch aspect der thymomen varieert afhankelijk van de mate van necrose, cysteuze degeneratie en het voorkomen van bloedingen. De grootte van deze tumoren wisselt sterk. Indien kleiner dan 2 à 3 cm doorsnede worden ze meestal bij toeval ontdekt (Kreel, 1973), bij obductie of operatie. De kleinste die wij in de

literatuur hebben gevonden, had een doorsnede van slechts 1 mm (Rosai, 1976), de grootste mat daarentegen 34 x 18 x 16 cm. Deze tumor, die een gewicht had van 5700 gram, kwam voor bij een jongen van 15 jaar (Smith, 1970). Het merendeel der thymomen heeft een maximale doorsnede van 15 à 20 cm.

Het gewicht bedraagt gemiddeld ongeveer 150 gram (Bernatz, 1961; Lattes, 1962; Batata, 1974; Rosai, 1976).

Thymomen hebben een fibreus kapsel en worden door bindweefselchotten in lobuli verdeeld. De cysteuze degeneratie kan zo uitgebreid zijn, dat er nog slechts enkele tumorresten overblijven op de fibreuze schotten en het fibreuze kapsel. Cystevorming wordt in 40% der thymomen beschreven en komt frequenter voor naarmate de tumor groter is (Dyer, 1967).

Bij 10% der thymomen vindt men in het bindweefselkapsel kalkschalen (Bernatz, 1961; Kreel, 1973; Bloodworth, 1975).

Soms komen in kapsel, fibreuze schotten en zelfs centraal in de tumor spleetvormige ruimten voor, waarvan de wand is bekleed met kubische tot platte cellen (Castleman, 1955; Ridenhour, 1970). Deze ruimten ontwikkelen zich uit pleuramesothel dat tijdens de uitbreiding van de tumor hierin wordt opgenomen. Verscheuring van het kapsel kan optreden tijdens de exstirpatie door de aanwezigheid van fibreuze adhaesies met de omgeving. Dergelijke adhaesies kunnen op infiltratieve groei duiden (Bernatz, 1961; Lattes, 1962; Katz, 1968; Guilan, 1971).

De tumor kan beperkt zijn tot slechts één deel van één thymuskwab of multifocaal voorkomen in één of beide kwabben. Dit komt het meest voor bij de overwegend epitheliale en gemengde tumoren respectievelijk in 53 en 47% der gevallen (Bernatz, 1961).

### *Microscopie.*

Thymomen, waarin uitsluitend het epitheel is vertegenwoordigd, zijn zeldzaam. Bijna steeds is er ook een lymfocyttaire component. Deze kan zelfs overheersen. Het aspect van het epitheel varieert van polygonaal, rond of ovaal tot spoelvormig. Polygonale, ronde en ovale cellen liggen trabeculair of in nesten gerangschikt.

De spoelvormige cellen in bundels, wervels of rozetten. Vorm en rangschikking als bundels en wervels zijn natuurlijk wel merkwaardig voor epitheel. Vroeger veronderstelde men dat het mesenchymale cellen waren. Thymustumoren met een dergelijke histologisch beeld vindt men in de oude literatuur dan ook wel aangeduid als spoelcel-sarcomen, fibrosarcomen of fibreuze mesotheliomen. Zowel uit embryologische waarnemingen, (Norris, 1938; Sloan, 1943) weefselkweekproeven (Kater, 1970; Van den Tweel, 1971) en elektronen-microscopisch onderzoek (Bloodworth, 1975; Rosai, 1976) is echter duidelijk het epitheliale karakter van deze cellen gebleken. Zowel in involuerend thymusweefsel als in thymomen kan men geleidelijke overgangen zien van polygonaal epitheel naar spoelvormige cellen.

Het aantal lymfocyten in thymomen kan nogal variëren. Rosai (1976) vermeldt, dat zij in een door hem onderzochte groep van 164 tumoren in 4% geheel ontbraken.

Meestal werd echter een gemengd beeld gevonden, waarin epitheel cellen en lymfocyten beide kwantitatief goed vertegenwoordigd waren (39%) of was het beeld overwegend lymfocytair (37%). De meeste auteurs stellen dat zowel de gemengde als de overwegend lymfocyttaire tumoren het meest gezien worden (Bernatz, 1961; Lattes, 1962; Sellors, 1967; Takita, 1970; Batata, 1974).

In navolging van anderen (Thomson, 1957; Bernatz, 1961; Lattes, 1962; Watanabe, 1966), hebben wij getracht een histologische indeling te maken van de door ons bestudeerde thymomen.

Wij hebben ons gebaseerd op de onderlinge kwantitatieve verhoudingen tussen epitheliale cellen en lymfocyten, en op het aspect van het epitheel. Deze indeling vindt U weergegeven in de volgende tabel:

- I. Overwegend lymfocytair
- II. Overwegend epitheliaal, niet spoelcellig  
Overwegend epitheliaal, spoelcellig
- III. Gemengd, niet spoelcellig  
Gemengd, spoelcellig
- IV. Meer dan één dominant beeld.

Het tumorweefsel werd op meerdere en uiteen gelegen plaatsen onderzocht in navolging van Lattes, 1962 en Salyer, 1976.

Indien een gezwel in alle coupes overwegend uit lymfocyten bestond, werd het een overwegend lymfocytair thymoom genoemd. Van een overwegend epitheliaal thymoom werd gesproken wanneer de tumor vrijwel in alle onderzochte gedeelten voornamelijk epitheel toonde.

Tumoren waarin zowel epitheelcellen als lymfocyten in alle coupes goed bleken vertegenwoordigd, werden aangeduid als gemengde thymomen. In een aantal thymomen werd meer dan één histologisch beeld gevonden.

In zo'n geval spreken we van meer dan één dominant beeld. Een histologische classificatie die een correlatie oplevert met het klinisch beeld is nog niet gevonden.

In thymomen worden vaak perivasculaire ruimten gevonden. Uit de literatuurgegevens blijkt dat dergelijke ruimten in 56% van de tumoren aanwezig zijn. Ze worden voornamelijk gezien in tumoren met polygonale, ronde en/of ovale epitheelcellen. Deze ruimtes kunnen onderling confluëren, waardoor grotere holten ontstaan (Bernatz, 1961, 1973; Bloodworth, 1975; Rosai, 1976; Levine, 1978).

Slechts zelden worden in thymomen myoidcellen aangetroffen, dit zijn grote, ronde cellen, met eosinofiel cytoplasma, waarin dwarse streping kan voorkomen.

Ze worden voornamelijk in de medulla aangetroffen, gewoonlijk in kleine groepjes dichtbij de Hassallse lichaampjes.

Enkele gevallen van een myoidsaroom van de thymus zijn beschreven (Friedman, 1967; Levine, 1978).

Lymffollikels met kiemcentra zijn voornamelijk aanwezig in tumoren geassocieerd met myasthenia gravis.

De lichaampjes van Hassall in thymomen verschillen niet van die, welke in de normale thymus worden aangetroffen

### II.3. De thymuscysten.

Deze cysten, die normaal thymusweefsel in de wand bevatten, kunnen ontstaan in persisterend cervicaal thymusweefsel, uit resten embryonaal weefsel van de ductus thymopharyngeus, uit overblijfselen van het 3e kieuwzakje en uit gedegenerende Hassallse lichaampjes (Speer, 1938; Behring, 1963; Indeglia, 1967; Johnson, 1976; Salyer, 1976). Voorts kunnen cysten ontstaan uit gedilateerde extracellulaire ruimten, en door confluëren van intracellulaire cysten van epitheliale cellen (Bloodworth, 1975; Salyer, 1976). Zij komen voor in het gehele embryonale afdelingstraject van de thymus, vanaf de kaakhoek tot aan het manubrium sterni (Friesfeld, 1975; Sood, 1976; Guba, 1978). Ze kunnen mediaal of onder de musculus sternocleidomastoideus gelegen zijn, soms zelfs langs de carotisschede (Montpellier, 1939; Weller, 1951).

Dergelijke cysten kunnen ook in intrathoracaal gelocaliseerd schuldtklierweefsel worden aangetroffen (Furuya, 1971). Het merendeel van de cysten heeft een verbinding met de thymus (Guba, 1978). Overeenkomst wordt gezien tussen de embryogenese van de thymuscyste, en de parathyreoidcyste (Gilmour, 1938; Norris, 1938; Furuya, 1971). Persisterend cervicaal thymusweefsel komt bij mensen ongeveer in 20% voor (Gilmour, 1937, 1941; Behring, 1963; Simons, 1964; Rosai, 1976) en is meer geneigd tot cystevorming dan de normaal gelocaliseerde thymus (Rosai, 1976; Guba, 1978). Van de thymuscysten is  $\pm 27\%$  gelocaliseerd in de cervicale regio (Behring, 1963; Simmons, 1964; Barnick, 1969; Sauer, 1971; Levine, 1975). Deze cervicale thymuscysten worden het meest aangetroffen bij kinderen van 3-8 jaar.

In deze leeftijdsgroep bereikt de thymus relatief zijn grootste omvang.

De absolute grootte wordt bereikt in de puberteit (Behring, 1963). Barnick (1969) trof in een serie van 38 thymuscysten bij kinderen 30 maal een localisatie in de cervicale regio aan.

De meeste mediastinale thymuscysten zijn symptomeloos en worden bij toeval gevonden tijdens rontgenologisch onderzoek

Door haemorrhageen in de cyste kan de omvang ervan in korte tijd zodanig toenemen, dat ernstige retrosternale pijn, dyspnoe, etc. ontstaan (Missier, 1971). Greipp (1973) beschrijft een patient met het klinisch beeld van harttamponade. Ook kunnen ernstige klachten ontstaan door druk van de cyste op de trachea en de bronchi (Sauer, 1971), zeker indien de thymuscyste in de cervicale regio is gelocaliseerd (Guba, 1978).

De cysten komen evenveel voor bij mannen als bij vrouwen (Behring, 1963; Seltzer, 1968).

Het simultaan voorkomen van een thymuscyste en myasthenia gravis is beschreven door Bernatz (1961).

### *II.3.a De pathologische anatomie van de cysten.*

De cysten hebben een dun, fibreus kapsel, waarin kalkafzetting kan voorkomen (Bernatz, 1961; Katz, 1968; Kreel, 1970, 1973). Grootte en gewicht kunnen sterk variëren (Krech, 1954). Vaak zijn ze multiloculair (Sauer, 1971; Rosai, 1976). De mediastinaal gelocaliseerde thymuscysten zijn veelal rond.

Dit in tegenstelling tot de cysten in de cervicale regio, die een ovale vorm hebben en zich langs de carotisschede tot aan de schedelbasis kunnen uitbreiden (Montepellier, 1939; Mikal, 1974). De inhoud der cysten bestaat vaak uit een min of meer bruine sereuze vloeistof, die naast oud bloed ook necrotisch materiaal en cholesterolkristallen kan bevatten (Indeglia, 1967; Guba, 1978). De wand is bekleed met cilindrisch, kuboid of plaveiselcel epitheel. Soms zijn trilharen aanwezig (Bloodworth, 1975; Salyer, 1976). Cysten, die ontstaan uit de intercellulaire ruimten zijn bedekt met één laag epitheelcellen.

Voor de diagnose thymuscyste is de aanwezigheid van thymusweefsel in de wand een vereiste.

### *II.3.b De cysteuze thymomen.*

30 - 40% Van de thymomen vertonen cysteuze degeneraties.

Dit geldt met name voor de grotere tumoren (Castleman, 1955; Thomson, 1957; Dyer, 1967). De cysteuze degeneratie treedt het meest op bij de overwegend lymfocyttaire thymomen en de thymomen van het gemengde type (Thomson, 1957; Bernatz, 1961). Deze degeneratie kan zo'n omvang aannemen, dat de cysten macroscopisch grote gelijkenis tonen met thymuscysten (Castleman, 1955; Dyer, 1967).

### *II.3.c De thymo-lipomen.*

Deze tumor, die een enorme omvang kan bereiken, blijkt helemaal opgebouwd uit normaal thymusweefsel en uitgerijpt vetweefsel. Beide weefselcomponenten zijn in te grote hoeveelheden aanwezig. Het is een ruimte-innemende afwijking, met een weke consistentie en een geel gelobd aspect. De vorm van de thymus blijft steeds herkenbaar.

Sommigen (Yamanoi, 1921; Fontaine, 1951; Dunn, 1956) veronderstellen dat het

een tumor is, uitgaande van vetweefsel dat zich heeft gevormd bij de evolutie der thymus (lipoma-theorie). Anderen (Hall, 1949; Bigelow, 1951; Scully, 1960; Saegesser, 1970) menen dat het een gelijktijdige woekering betreft van thymusweefsel en vetweefsel (mixed tumor theorie). Volgens Hall (1949) en Castleman (1955) zouden we hier echter te doen hebben met een involuerende thymus. Bovengenoemde hypothesen zijn echter moeilijk te verenigen met de anatomie van deze afwijking, daaruit blijkt immers dat er een absolute toename is van thymusweefsel zowel als van vetweefsel, terwijl de normale onderlinge verhouding van beide weefselcomponenten blijft behouden. Dit aspect kunnen wij verklaren met de opvatting van Suy (1972), die de afwijking duidt als thymushyperplasie, gevolgd door involutie: het verdwenen thymusweefsel wordt vervangen door vetweefsel, evenals bij de involutie van de normale thymus.

Volgens Kessler (1973) bestaat 9% der thymustumoren uit thymo-lipomen. Ze komen meer voor op jongere leeftijd en vaker bij mannen dan bij vrouwen (Boetsch, 1968). Het gewicht kan variëren van 22 tot 6000 gram. Een kwart van deze „tumoren” weegt meer dan 2000 gram (Benton, 1966; Suy, 1972; Rosai, 1976). Klachten worden veroorzaakt door compressie van grote venen, atria en bronchi (Moigneteau, 1967). In 40% der gevallen zijn er geen klachten. Wegens hun hoge gewicht liggen de thymo-lipomen vaak laag in het mediastinum.

Ze kunnen echter ook voorkomen in de cervicopharyngeale regio (Trites, 1966, Saegesser, 1970) Omdat thymo-lipomen een grote doorlaatbaarheid hebben voor röntgenstralen kan het beeld op de thoraxfoto gelijkenis tonen met een hartvergroting, pericardcyste of pericardiale effusie (Teplick, 1973, Rosai, 1976). De afwijking is benigne. Recidieven komen uiterst zelden voor. Suy (1972) vond in een literatuuroverzicht twee recidieven bij 48 patiënten, geopereerd via een thoracotomie. Het ontstaan van een liposarcoom uit een thymo-lipoom is nooit waargenomen (Amador, 1962; Cicirelli, 1964; Wilson, 1964, Saegesser, 1970).

In de literatuur worden gevallen gemeld van thymolipomen, die gepaard gingen met aplastische anaemie en de ziekte van Basadow (Barnes, 1962; Benton, 1966, Rosai, 1976).

Voor zover wij hebben kunnen nagaan, zijn er geen gevallen beschreven van thymo-lipoom gepaard gaande met myasthenie.

### *II.3.d Morbus Hodgkin van de thymus.*

In 1916 beschreef Ewing een type thymustumor, dat hij granulomateus thymoom noemde, hoewel hij veronderstelde dat het de ziekte van Hodgkin van de thymus betrof. In een dergelijke thymustumor vindt men structuren, die niet te onderscheiden zijn van de nodulair-scleroserende vorm van de Morbus Hodgkin in andere localisaties.

Tevens treft men echter een epitheliale weefselcomponent aan. Hiern kunnen zeer forse en bizarre epitheelcellen voorkomen. Vaak worden er tevens cysten waar-



genomen, die zijn bekleed met cilindrisch (trilhaar) epitheel of plaveiselepitheel. Sternberg-Reed cellen en lacune cellen kunnen zo innig vermengd met het epitheel voorkomen dat er een complex en verwarrend beeld ontstaat. Vandaar dat deze afwijking aanleiding heeft gegeven tot veel discussie. Door sommigen wordt deze afwijking ook thans nog beschouwd als een vorm van thymoom, en granulomateus thymoom genoemd. Uit follow-up studies is nu echter toch wel overtuigend gebleken, dat we hier te doen hebben met een primaire localisatie van de Morbus Hodgkin (nodular scleroserende vorm) in de thymus (Lowenhaupt, 1951; Thomson, 1955, 1957, Lattes, 1957, 1962; Burke, 1967, Friedman, 1967; Fechner, 1969; Katz, 1969; Saegesser, 1970; Nickels, 1973, Levine, 1975, 1978; Rosai, 1976; Bergh, 1978).

Deze tumoren zijn derhalve niet in dit onderzoek betrokken

### *II 3 e De carcinoïde tumoren van de thymus*

De carcinoïde tumoren van de thymus tonen duidelijke morfologische en functionele verschillen ten opzichte van de thymomen (Kay, 1970, Rosai, 1976). Bovendien is hun neiging tot metastasering naar de regionale lymfklieren en naar de andere organen groter (Pearson, 1949, Williams, 1963, Lowenthal, 1974).

De epitheelcellen, waaruit deze tumoren ontstaan, de argentaaffine cellen, zijn reeds beschreven door Kultschitzky in 1897. Tegenwoordig wordt dit epitheel aangeduid als A.P.U.D. (Amine Precursor Uptake and Decarboxylating) cellen (Judge, 1976; Levine, 1978). Dergelijke epitheelcellen komen voor in alle weefsels afgeleid van het primitieve entodermale kanaal. Hiertoe behoren derivaten van de pharynxbogen, de tracheobronchiale boom, het gastrointestinale kanaal, de pancreas en de galgangen (Bensch, 1968, Preston, 1975). Deze cellen geven 5-hydroxytryptamine, adrenocorticotroop hormoon (A.C.T.H.) en mogelijk ook calcitonine af aan het bloed (MacDonald, 1956, Gabrielove, 1969; DeLellis, 1976). Zij zijn aangetoond in de thymus van dieren en ook in enkele gevallen bij mensen (Rosai, 1972) en zij bevatten in hun cytoplasma secretiegranulae (Macadam, 1969, Rosai, 1972; Velters, 1976). Bovendien hebben zij het vermogen zilverzouten te reduceren en het vrijgekomen zilver te binden (argentaaffine cellen).

De tumorcellen in een carcinoïd liggen gerangschikt langs vaten en vormen op deze wijze trabekels en rozetten. Hun cytoplasma is vaak scherp begrensd en heeft een korrelig eosinofiel aspect. De kernen hebben vaak een grofkorrelig chromatine patroon. Karakteristiek is het voorkomen van multiple necrosehaardjes verspreid in de tumor. Vaak vertonen deze verkalking. Soms is het epitheel spoelvormig en toont het tumorweefsel sterke gelijkenis met een spoelcelthymoom. Het kan hiervan worden onderscheiden door secretiegranulae aan te tonen (Rosai, 1972, 1976).

Het thymuscarcinoïd kan een aanzienlijke grootte bereiken. Het gezwel is afgecapseld en wordt door fibreuze schotten in kwabjes verdeeld. Het kan losliggen van de omgevende structuren of hiermee vergroeid zijn. Cysteuze veranderingen, zoals die

vooral in grote thymomen vaak worden gezien, schijnen in de carcinoïd tumoren niet voor te komen (Levine, 1978). Gevallen zijn beschreven waarbij het tumorweefsel als multiple haardjes verspreid in de thymus voorkwam (Manes, 1973; Bloodworth, 1975). Thymuscarcinoïden die A.C.T.H. produceren en gepaard gaan met het Cushing syndroom worden herhaaldelijk beschreven (Castleman, 1955; Lowenthal, 1974; Bloodworth, 1975; Rosai, 1976). De tumor kan een onderdeel zijn van het multiple endocriene adenomatose syndroom (Rosai, 1972). Het samengaan van een carcinoïde thymustumor met het typische carcinoïd syndroom, is voor zover wij dat hebben kunnen nagaan nog niet beschreven (Preston, 1975).

Metastasering vindt bij ongeveer 30% der gevallen plaats, naar de regionale lymfklieren, en/of naar het skelet (bekken en wervelkolom). De skeletmetastasen zijn meestal osteoblastisch van aard. Ook neigen deze tumoren tot lokaal recidief (Thomas, 1968; Levine, 1978).



## *De functies van de thymus*

- III. 1. Inleiding
- III. 2. De thymus als orgaan
- III. 3. Het centrale thymusgebied
- III. 4. De T-lymfocyten
- III. 5. De humorale factoren van de thymus
- III. 6. De thymusfunctie in relatie tot de leeftijd
- III. 7. De thymus en immunodeficiëntie ziekten
- III. 8. De betekenis van de thymus in de carcinogenesis.

### III. 1. Inleiding.

De thymus is het sleutelorgaan voor de ontwikkeling en instandhouding van de cellulaire immuniteit. De thymus is noodzakelijk voor de differentiatie van nog niet of weinig gedifferentieerde lymfoïde cellen, afkomstig van het beenmerg en bij embryo's mede uit de lever en het bloed (Stutman, 1977). Uit het beenmerg afkomstige lymfoïde cellen prolifereren en differentiëren in de thymus tot thymocyten (Metcalf, 1964; Clark, 1973). Na een bepaalde tijd verlaten deze cellen de thymus, zij bezitten dan eigenschappen die karakteristiek zijn voor T-lymfocyten: de zgn. thymus-afhankelijke lymfocyten.

Het milieu intérieur van de thymus is noodzakelijk voor de ontwikkeling van de uit het beenmerg afkomstige lymfoïde cel tot T-lymfocyt. Hierbij worden diverse rijpingsstadia doorlopen. Het hoofdproduct van de thymus is de T-lymfocyt, die zowel immuno-incompetent als immuno-competent kan zijn (Stutman, 1977). Volgens Stutman (1977) migreren T-lymfocyten die de thymus verlaten hebben, niet meer terug naar het milieu intérieur van de thymus. De T-lymfocyten migreren naar milt en lymfklieren via de postcapillaire venulen (Marchesi, 1964; Ford, 1966; Goldstein, G., 1969). Een deel hiervan recirculeert via de efferente lymfvaten en de ductus thoracicus naar het bloed (Gowans, 1964; Gord, 1969; Goldstein, G., 1969; Stutman, 1977).

In de recente literatuur wordt sterk de nadruk gelegd op humorale factoren, waarschijnlijk afkomstig van thymusepitheel, die samen met de overige componenten van het milieu intérieur van de thymus een belangrijke invloed hebben op ontwikkeling en rijping van de onrijpe cel tot T-lymfocyt (Metcalf, 1964; Trainin, 1966, 1975; Goldstein, G., 1974, 1975; Bach, 1975; Goldstein, A., 1975; Cantor, 1976; Low, 1978; Oosterom, 1979, 1980). Volgens sommige onderzoekers zouden humorale thymusfactoren de thymus als orgaan gedeeltelijk kunnen vervangen (Trainin, 1966, 1974; Bach, 1975; Goldstein, A., 1975; Low, 1978). De meest bekende humorale thymusfactoren zijn:

1. Thymusextracten: als thymosine (Goldstein, A., 1971, 1973, 1977, 1979), thymopoietine (Goldstein, G., 1974) en thymic humoral factor (Trainin, 1966, 1967). Het thymopoietine kan naast de maturatie van stamcel tot T-lymfocyt ook betrokken zijn bij de regulatie van de neuro-musculaire transmissie (zie hoofdstuk Myasthenie) (Goldstein, G., 1974, 1975; Friedman, 1975);
2. Thymus-afhankelijke serumfactoren: de serum thymic factor (Bach, 1972, 1975, 1976) en de human serum factor (Astaldi, 1977, 1978);
3. Supernatanten van gekweekt thymusepitheel (Pyke, 1974; Kruisbeek, 1977, 1978, 1978a; Oosterom, 1979, 1980). Supernatant wil zeggen: factoren die in vitro door gekweekte thymusepitheelcellen worden geproduceerd.

### III.2. De thymus als orgaan.

De thymus is in vijf compartimenten te onderscheiden:

- a. de „outer” of subcapsulaire cortex, waar uit grote prolifererende lymfocyten kleine nieuwe lymfocyten ontstaan;
- b. de „inner” cortex, waar de nieuw gevormde lymfocyten naartoe migreren;
- c. de medulla;
- d. de perivasculaire ruimte;
- e. het centrale thymusgebied (III.3.).

#### *De „outer” cortex:*

De beenmerg stamcellen komen via de subcorticale capillairen de thymus binnen (Clark, 1973). In dit subcorticale gebied vindt voornamelijk de lymfocytopoiese plaats: hier prolifereren de stamcellen tot nieuwe kleine lymfocyten, die tijdens de intrathymische fase ook wel thymocyten worden genoemd. De proliferatie geschiedt in deze zone ongewoon snel, 5 tot 10 maal sneller dan in andere lymfoide organen (Metcalf, 1966; Clark, 1973).

Humorale thymusfactoren kunnen de immigratie van stamcellen verhogen of direct een invloed uitoefenen op de mitose in de subcortex (Goldstein, A., 1971; Clark, 1973; Weissman, 1975; Zipori, 1975).

#### *De „inner” cortex:*

Na een periode van 24 uur tot drie dagen bereiken de kleine niet meer prolifererende thymocyten de „inner” cortex (Metcalf, 1966; Clark, 1973; Weissman, 1973). Deze thymocyten bezitten voor de thymus specifieke oppervlakte antigenen. Bovendien is de aanwezigheid van receptoren voor glucocorticosteroiden aangetoond (Schaum-

burg, 1971; Weissman, 1973). Deze oppervlakte antigenen zijn synthese producten van de thymocyt, geïnduceerd door het thymusepitheel (Owen, 1970; Stutman, 1977).

De differentiatie van stamcel tot thymocyt komt mogelijk tot stand door cel-celcontact tussen epitheel en lymfoïde cellen en door factoren gesecerneerd door het thymusepitheel (Owen, 1970, 1972; Clark, 1973; Stutman, 1975a, 1977).

Een deel van de thymocyten gaat in de „inner” cortex te gronde (Sainte-Marie, 1973; Shortman, 1974; Stutman, 1977). Het is vooralsnog niet duidelijk waarom er thymocyten in de thymus te gronde gaan (Clark, 1973; Stutman, 1977). Verondersteld wordt door sommige auteurs (Burnet, 1962, 1967; Metcalf, 1966; Shortman, 1974) dat er tijdens het maturatieproces in de thymus abnormale lymfocyten ontstaan die in staat zijn met autologe proteïnen te reageren; normaliter gaan deze lymfocyten in de thymus te gronde, o.a. onder invloed van macrofagen (Bloodworth, 1975).

#### *De medulla:*

De thymocyten die reeds bepaalde T-eigenschappen bezitten, migreren van de cortex via de cortico-medullaïre zone naar de medulla of verlaten de thymus via cortico-medullaïre venulen en lymfvaten, om zich onder meer te begeven naar perifere lymfoïde organen zoals de paracorticale gebieden van de lymfklieren en de periarteriolaïre lymfscheden in de milt (Raviola, 1972; Sainte-Marie, 1973; Weissman, 1973; Stutman, 1977).

Een deel van de thymocyten blijft echter achter in de medulla. Deze medullaïre thymocyten bezitten meer gedifferentieerde eigenschappen dan de corticale thymocyten (Elliot, 1973). Bovendien zijn zij in tegenstelling tot de corticale thymocyten, minder gevoelig voor corticosteroiden, mogelijk door de afwezigheid van receptorplaatsen voor glucocorticosteroiden (Schaumburg, 1971; Weissman, 1973).

#### *De perivasculaire ruimte:*

In de perivasculaire ruimte komt de thymocyt het eerst in contact met het gebied buiten de beslotenheid van de thymus zelf, waardoor o.a. al vroeg contact plaats heeft met antigenen (Kater, 1970; Raviola, 1972; Clark, 1973). Voorts vindt via deze ruimte emigratie plaats.

### III.3. Het centrale thymusgebied.

Het centrale thymusgebied ligt in de medulla bij de basis van de lobuli en dicht bij de

interlobulaire septa. Dit gebied waar de productie van B-lymfocyten plaats vindt, is bij cavia's beschreven door Baak (1975, 1976, 1978). Waarschijnlijk is dit gebied ook bij mensen aanwezig (Abdou, 1974; Baak, 1975; Straber, 1975).

Levine (1978) heeft in de thymus van patienten met myasthenia gravis met electron-microscopisch onderzoek de aanwezigheid van B-lymfocyten in de perivasculaire ruimte en in lymffollikels gelegen bij de septa kunnen vaststellen. Ook is in vitro de synthese van antilichamen tegen acetylcholinereceptoren door van de thymus afkomstige lymfocyten en in thymusweefsel van patienten met myasthenia gravis door Vincent (1978) beschreven.

De thymuscortex is ter plaatse van het centrale thymusgebied dun. Hassallse lichaampjes zijn in het centrale thymusgebied niet aanwezig. In dit gebied worden circulaire rangschikkingen van lymfocyten gevonden. Deze tonen histologisch overeenkomst met primaire lymffollikels. De efferente lymfvaten en postcapillaire venulen afkomstig van de medulla, worden in dit gebied gezien. Veel B-lymfocyten worden in de daar lopende lymfvaten aangetroffen. In het centrale thymusgebied hebben de lymfocyten een hoge mitose index, te vergelijken met de index van de subcorticale area. De herkomst van deze B-lymfocyten is vooralsnog niet duidelijk.

### III.4. De T-lymfocyten.

De T-lymfocyten die de thymus exporteert, bezitten verschillende eigenschappen. Verondersteld wordt (Stutman, 1977) dat tijdens de intrathymische fase corticosteroid-sensitieve corticale en corticosteroid-resistente, voornamelijk medullaire thymocyten worden gevormd. Corticosteroid-resistente, ook wel medullaire thymocyten, bezitten een hogere differentiatiegraad dan de corticale thymocyten en zijn meer immunocompetent. Aangevoerd is dat deze immunocompetente thymocyten zeer lang, zeker 180 dagen, in de thymus aanwezig kunnen zijn (Elhot, 1973; Stutman, 1977).

De corticosteroid-sensitieve cellen emigreren en vormen een populatie van immuno-incompetente T-lymfocyten, ook wel de „post-thymic precursor cells” genoemd. Deze „post-thymic precursor cells” kunnen differentieren tot één of meerdere subpopulaties T-lymfocyten (Raff, 1971; Stutman 1975, 1975a, 1977; Beverly, 1976).

De T-lymfocyten worden gevonden in ductus thoracicus, lymfklieren, bloed en milt (Bach, 1975a; Stutman, 1975, 1977). Alleen de immunocompetente T-lymfocyten recirculeren vanuit de lymfklieren via de ductus thoracicus en het bloed (Bach, 1975; Stutman, 1975, 1977), ze worden tot na 700 dagen nog in lymfklieren aangetroffen en heten derhalve wel „de longliving T-lymfocytes” (Stutman, 1977). De immuno-incompetente cellen worden hoofdzakelijk gevonden in de milt en het bloed, doch niet in de ductus thoracicus (Zatz, 1970; Bach, 1975; Stutman, 1975, 1977).

Uitgaande van de geexporteerde immuno-incompetente post-thymische precursor

lymfocyt toonde Stutman (1973, 1975, 1975a, 1977) aan dat deze precursor cellen immuno-competent worden in het extra-thymische milieu onder invloed van humorale thymusfactoren en mogelijk ook door antigeen contact.

Algemeen wordt aangenomen dat de populatie van immuno-competente recirculerende T-lymfocyten samen met de immuno-incompetente T-lymfocyten een complex systeem vormt met verschillende subpopulaties T-lymfocyten, zoals precursor cel, helper cel, suppressor cel en effector cel (Gershon, 1974, 1975; Beverly, 1976; Stutman, 1977; Broder, 1978). Zo kunnen subpopulaties van T-lymfocyten een functionele rol spelen als helper cel bij de productie van humorale antilichamen tegen bepaalde antigenen, door interactie met B-lymfocyten. Mogelijk geeft deze interactie een verschuiving in de productie van immuunglobuline van het IgM naar het IgG type (Miller, 1973; Mitchell, 1974; Turk, 1975; Cantor, 1976; Uytendhaag, 1978).

### III.5. De humorale factoren van de thymus.

Diverse humorale producten van de thymus zijn in het laatste decennium ontdekt. Vele onderzoekers hebben zich toegespitst op extractie en isolatie van deze humorale producten. Het verst in deze ontwikkeling zijn Trainin (1966, 1967, thymic humoral factor); Goldstein, G., (1974, 1975, thymopoëetine); Bach, (1975 serum thymic factor) en Goldstein, A. (1975, 1979 thymosine).

Proeven met thymustransplantaten, thymus millipore filterkamers, uit thymusepitheel verkregen extracten en immunofluorescentie-onderzoeken, waarbij gebruik werd gemaakt van antistoffen tegen thymosine, toonden aan dat thymosine door het thymusepitheel en wel voornamelijk uit het medullaire epitheel gesecerneerd wordt (Goldstein, A., 1971, 1973, 1975, 1977; Mandi, 1973; Theodorczyk, 1975; Low, 1978; Kater, 1979, 1980).

De meeste klinische ervaring is verkregen met het thymosine (Goldstein, A., 1975, 1979), een polypeptide met een moleculair gewicht van  $\pm 12.600$ . Door zuivering zijn verschillende thymosine-fracties verkregen die invloed hebben op de rijping van de lymfoïde stamcel tot T-lymfocyt en op de rijping van diverse subpopulaties van T-lymfocyten. Mogelijk kan thymosine ook de immigratie van stamcellen naar de thymus verhogen en invloed uitoefenen op de mitose activiteit van de lymfocyt in de subcortex.

Men is er in geslaagd (Pyke, 1974; Kruisbeek, 1977, 1978a, 1978; Hensen, 1978; Oosterom, 1979, 1980) om thymus-specifieke factoren aan te tonen in vloeistof waarin thymusepitheelcellen worden gekweekt. Het supernatant, afkomstig van humaan gekweekt thymusepitheel, het human thymic epithelial conditioned medium (H.T.E.C.M.), (Kater, 1970, 1980; Oosterom, 1979) en thymosine bezitten identieke kenmerken. Het is aannemelijk gemaakt dat voor de vroege differentiatie van stamcel tot thymocyt niet alleen de aanwezigheid van humorale thymusfactor, doch ook het thymusparenchym noodzakelijk is. Voorts is aannemelijk gemaakt, dat voor het tot



expressie komen van bepaalde eigenschappen van immature thymocyten naast het H.T.E.C.M. ook de aanwezigheid van rijpe thymocyten of hun producten nodig is (Oosterom, 1979, 1980)

Uit de pre-thymische stamcellen kunnen zich buiten het milieu intérieur van de thymus onder invloed van humorale thymusfactoren geen T-lymfocyten ontwikkelen (Stutman, 1977; Oosterom, 1979). Onder invloed van humorale thymusfactoren kunnen immuno-incompetente post-thymische precursor lymfocyten zich tot immuno-competente T-lymfocyten differentieren (Goldstein, A., 1973, 1975, 1977, 1979; Stutman, 1977).

*Samenvattend* kan men concluderen dat humorale thymusfactoren invloed hebben op de cellen die contact hebben gehad met het milieu intérieur van de thymus (Goldstein, 1973, 1975, 1977, 1979; Stutman, 1977; Oosterom, 1979). Voorts produceert de thymus een reeks verschillende peptiden, bijvoorbeeld thymosine peptiden (Goldstein, A., 1979), die op verschillende ontwikkelingsfasen van de T-lymfocyten-populaties invloed uitoefenen en als zodanig de immunologische functie induceren en onderhouden.

### III.6. De thymusfunctie in relatie tot de leeftijd.

Recente onderzoeken hebben aangetoond dat de werkzaamheid van bepaalde thymusfactoren, o.a. thymosine, in het menselijk bloed afneemt bij het stijgen van de leeftijd. Volgens Turk (1975) en A. Goldstein (1979) vermindert de cellulaire immuniteit op oudere leeftijd. Ook is gebleken dat de thymosine activiteit veranderingen toont bij mensen met immunodeficiënte ziekten (Bach, 1971, 1972, Goldstein, A., 1975; Low, 1978).

Stoornissen in het cellulaire immunologische systeem worden steeds meer in verband gebracht met het ontstaan van infectieziekten, auto-immuun ziekten en maligniteiten, voornamelijk van het lymfo-reticulaire type (Bach, 1973; Turk, 1973, 1975; Dauphinee, 1974, Goldstein, A., 1975). Wanneer de thymus niet in staat is normale hoeveelheden humorale factoren te produceren en indien door een abnormale thymusfunctie autoreactieve lymfocyten ontstaan en in leven blijven, kan dit stoornissen van de cellulaire immuniteit en immunologische bewaking tot gevolg hebben (Burnet, 1962, 1962a, 1964, 1967, Good, 1966, Southam, 1971; Hayward, 1973; Turk, 1973, 1975; Goldstein, A., 1975, 1979, Low, 1978). Volgens Goldstein, A., (1975) kan er verband bestaan tussen het verminderen van de thymusfunctie bij het stijgen van de leeftijd en het voorkomen van diverse ziekteprocessen.

### III.7. De thymus en immunodeficiënte ziekten.

Immunodeficienties kunnen ontstaan door een defect in de ontwikkeling van de uit

het beenmerg afkomstige stamcellen, de T-lymfocyten en de B-lymfocyten, of de afwezigheid daarvan. Deze defecten kunnen ook in combinatie met elkaar voorkomen en hebben betrekking op zowel de cellulaire als de humorale immuniteit. Men spreekt dan ook wel van gecombineerde immunodeficiëntie ziekten (Cooper, 1973)

De meest bekende immunodeficiëntie ziekten zijn de reticulair dysgenese, de Swiss type agammaglobulinaemie, de thymus aplasia en de ataxia-telangiectasia (het Louis-Bar syndroom). De defecten in de ontwikkeling van de T-lymfocyten worden in twee groepen verdeeld:

- A. de congenitale afwezigheid van de thymus en de glandulae parathyreoideae: het Di George syndroom
- B. de congenitale dysplasie van de thymus: de ziekte van Nezelhof.

Bij de stoornissen in de ontwikkeling van de B-lymfocyten zijn de agammaglobulinaemie van Bruton en het Wiskott-Aldrich syndroom de bekendste.

De morfologie van de thymus is bij de deficiëntieziekten ten gevolge van een defect in de ontwikkeling van de B-lymfocyten normaal, terwijl bij de meeste gecombineerde immunodeficiëntie ziekten, zoals de ziekte van Nezelhof, de thymus een dysplastisch beeld vertoont. Bij het Di George syndroom kan de thymus afwezig zijn, de zgn. thymusaplasie, of een zeer kleine omvang hebben, de hypoplasie.

### III.8. De betekenis van de thymus in de carcinogenesis.

Souadjian (1968, 1974) beschrijft in een onderzoek van 598 patiënten met thymomen, dat bij 21% van deze patiënten en die gedurende 20 jaar waren vervolgd, andere maligniteiten voorkwamen, terwijl dit percentage 8% was voor de controlegroep, die bestond uit patiënten met een parathyreoïd adenoom. De maligniteiten betroffen voornamelijk het lymfo-reticulair systeem, daarna volgden o.a. longen, schildklier en mammae. Vessey (1972) vond geen toename van maligniteiten bij patiënten die wegens myasthenia gravis een thymectomie ondergingen. Papatestas (1971, 1972, 1975) wijst op het vaker voorkomen van extra-thymische maligniteiten met name van de mammae, bij patiënten met myasthenia gravis die geen thymectomie ondergingen, vergeleken met myasthenia gravis patiënten die wel thymectomie ondergingen. Kwantitatieve morfologische verschillen vond Souadjian (1968, 1968a, 1969, 1974) tussen de thymus van patiënten met diverse carcinomen en de normale thymus van patiënten van de controlegroep, met dezelfde leeftijd en sexe als de carcinoompatiënten. Ook vergeleek hij de thymus van patiënten uit de carcinoomgroep met die van patiënten lijdend aan chronische tuberculose en andere chronische pulmonale infecties om de invloed van ziekten en stress op het morfologisch beeld van de thymus te objectiveren. Hij concludeerde dat bij de patiënten met carcinomen het aantal lichaampjes van Hassall minder en de diameter daarvan kleiner was, en dat in vergelijking met de controlegroep, in de thymus bij deze patiënten minder lymfocyten en meer epitheliale cellen werden gevonden.

Dat de thymus-afhankelijke cellulaire immuniteit betrokken is bij de carcinogenesis wordt door velen aangenomen, doch het juiste mechanisme is echter nog niet duidelijk. Waarschijnlijk geschiedt de immunologische destructie van tumorcellen door een synergysme van T- en B-lymfocyten en macrofagen (Schaberg, 1979). Mogelijk hebben vooral de T-suppressor lymfocyten hierbij een belangrijke functie (Dauphinee, 1974; Broder, 1978). Van belang is de bevinding van Chretien (1978) dat bij patiënten met inoperabele kleincellige longcarcinomen die chemotherapeutisch werden behandeld, de gemiddelde overlevingsduur verdubbelde na toedieningen van thymosine fractie 5, in vergelijking met die groep patiënten die uitsluitend chemotherapeutische behandeling kregen. Waarschijnlijk heeft de toediening van thymosine een verhoogde immunologische weerstand tot gevolg (Low, 1978; Goldstein, A, 1979, persoonlijke mededeling).

- IV.1. Geassocieerde syndromen bij thymomen
- IV.2. De lymfoide hyperplasie
- IV.3. De betekenis van de kiemcentra bij myasthenia gravis
- IV.4. Myasthenia gravis
  - IV.4.a. Antilichamen
  - IV.4.b. De betekenis van de lymfocyten bij myasthenia gravis
  - IV.4.c. Het thymopoietine
  - IV.4.d. De resultaten van thymectomie en thymo-thymectomie bij myasthenie patienten
- IV.5. Thymomen en myasthenia gravis
- IV.6. De prognose van patienten met thymustumoren en myasthenia gravis
- IV.7. Het ontstaan van myasthenia gravis na thymomexstirpatie.

## IV.1. Geassocieerde syndromen bij thymomen.

Bij patienten met thymomen is een grote verscheidenheid van syndromen beschreven. Men neemt aan, dat deze syndromen tot de auto-immuun ziekten moeten worden gerekend (Dameshek, 1967; Goldstein, G., 1969; Böttinger, 1972). Het auto-immuun proces kan lange tijd, soms jaren bestaan voordat het thymoom wordt gediagnosticeerd, en zeker gaat niet ieder thymoom gepaard met auto-immune aandoeningen (Goldstein, G., 1969; Saegesser, 1970).

Een reeks van met thymomen geassocieerde syndromen wordt in bijgaande tabel gegeven. Alleen de meest voorkomende worden toegelicht; myasthenia gravis wordt verder in dit hoofdstuk apart besproken, omdat deze ziekte ook voorkomt zonder de aanwezigheid van een thymustumor.

- Myasthenia gravis (Simpson, 1960, 1976)
- Pure red cell aplasia, trombopenie, neutropenie, pancytopenie (Oosterhuis, 1965; Goldstein, G., 1969; Krantz, 1973, 1974; Levasseur, 1974; Hirst, 1976; Wever, 1976; Kurstjens, 1978);
- Pernicieuze anaemie (Schwartz, 1960; Krantz, 1973; Souadjian, 1974);
- Auto-immuun hemolytische anaemie (Barnes, 1973; Henneman, 1974);
- Verworven hypoglobulinaemie, Good's syndroom (Good, 1954, 1955, Brasher, 1972, Degott, 1972);
- Polymyositis, myopathie (Klein, 1964; Oosterhuis, 1968; Kater, 1969, Griss, 1970);
- Lupus erythematoses disseminatus (Good, 1964; Holman, 1971; Simeone, 1975);
- Thyreoiditis van Hashimoto (Miche, 1967; Dawson, 1972; Welch, 1973);
- Rheumatoide arthritis (Lattes, 1962);
- Dermatomyositis en myocarditis (Mendelow, 1964; Klein, 1964; Griss, 1970);
- Sclerodermie (Rothfield, 1968; Carter 1972);

- Syndroom van Sjogren (Bloch, 1965),
- Ziektes van Raynaud en Takayasu (Souadjan 1974),
- Ziekte van Waldenstrom (Birch, 1964),
- Pemphigus vulgaris (Kough, 1964, Peck, 1968),
- Myelomen (Lindstrom, 1968),
- Perifere neuropathie (Laforet, 1974, Salyer, 1976),
- Chronische mucocutane candidiasis (Montes, 1972),
- Acute leucaemie (Andersen, 1967),
- Morbus Cushing (Scholtz, 1959, Rosai 1972, 1976, 1976a)

Souadjan (1974) vond in een onderzoek van 598 patienten met thymomen bij 71% de aanwezigheid van geassocieerde syndromen zoals in de tabel beschreven. In zijn serie komen het meest voor: myasthenia gravis bij 44%, pure red cell aplasia en andere cytopenieën bij 21%, hypogammaglobulinaemie bij 6%, polymyositis bij 5% en lupus erythematodes dissimminatus bij 2%.

Rosai (1976a) en Salyer (1976) beschreven het voorkomen van syndromen in ongeveer 50% van patienten met thymomen.

### *De pure red cell aplasia*

P.R.C.A. of ook wel de erythroid hypoplasia, ageneratieve anaemie of erythroblastopenie genoemd, is een ernstige vorm van bloedarmoede, die het gevolg is van een totaal ontbrekende erythropoiese, terwijl de myelo- en trombocytopoiese van het beenmerg wel aanwezig zijn, dat beenmerg toont meestal een normale celrijkdom. De tumor kan jaren aan de anaemie voorafgaan, doch ook ontstond P R C A. soms geruime tijd na de thymoom-ectomie (Clarkson, 1966; Safdar, 1970; Fischer, 1974; Geary, 1975). De P.R.C.A. kan, worden veroorzaakt door een antistof of door een auto-immuun complex dat specifiek cytotoxisch is voor erythroblasten of de voorstadia ervan (Krantz, 1967, 1969, 1973, 1974, 1975; Geary, 1975; Kurstjens, 1978). Zeer zelden is de ziekte een gevolg van de aanwezigheid van antistoffen tegen erythropoetine (Jepson, 1968; Mondhury, 1971, Marmont, 1973; Kurstjens, 1978). Vaak worden pas in een later stadium serologische aanwijzingen voor een auto-immuun aandoening gevonden, zoals de aanwezigheid van ANF (anti nucleaire factoren), en/of een positieve directe Coombs test (Barnes, 1973; Hirst, 1967; Krantz, 1967, 1969, 1973).

Het thymoom bestaat bij P R C A. in 70% van de beschreven gevallen voornamelijk uit epitheelale cellen van het spoelvormige type, terwijl de overige 30% thymomen betreft met meer dan één dominant celtype (Rosai, 1976, Thues, 1972; Salyer, 1976). Deze thymomen zijn veelal benigne en goed omkapseld. Bij de helft van de patienten met P R C A. wordt een thymoom aangetroffen, terwijl  $\pm 5\%$  van de patienten met een thymoom P R C A. hebben (Dameshek, 1967; Mitchell, 1974; Levasseur, 1974).

Bij 15-20% van de patienten met een thymoom en P R.C.A. kunnen ook andere haematologische afwijkingen als neutropenie, trombopenie en pancytopenie voorkomen (Hirst, 1967; Rogers, 1968; Burrows, 1971; Krantz, 1973).

Myasthenia gravis komt bij ongeveer 14% van patienten met P.R.C.A. en een thymoom voor en samen met hypogammaglobulinaemie bij 3% (Schmid, 1965; Hirst, 1967; Goldstein, G., 1969). De P R C A. manifesteert zich bij patienten met een thymoom voornamelijk op middelbare leeftijd en vaker bij vrouwen dan bij mannen, in verhouding 3:1.

Radicale thymoom-ectomie en tevens exstirpatie van het niet-neoplastische thymusweefsel zou volgens Rogers (1968), Saegesser (1970) en Krantz (1974) in 25% tot 30% van de gevallen tot een volledige remissie leiden en in een andere 25% een duidelijke verbetering geven.

Volgens sommige auteurs zou thymectomy bij patienten met P.R.C.A. zonder thymoom minder goede resultaten geven (Schmid, 1965; Harvard, 1970; Barnes, 1973), hoewel van Soutter (1960), Hirst (1967) en Kaung (1968) goede resultaten bekend zijn. Soms bereikt men bij een onvolledig of niet reagerende P.R.C.A. alsnog een verbetering of remissie na een aanvullende behandeling met corticosteroiden en immuno-suppressiva (met name Cyclofosfamide, 6-Mercaptopurine en Azathioprine) of met androgenen (Schmid, 1965, Vilan, 1971, Krantz, 1974). Ook splenectomy kan een gunstig effect hebben op remissie van P R C.A. (Safdar, 1970, Geary, 1975). Bij de patienten met een thymoom, P.R.C.A. en myasthenia gravis, door Oosterhuis (1965) beschreven, ging myasthenia gravis steeds aan de ontwikkeling van de P.R.C.A. vooraf en was de myasthenia gravis in remissie wanneer de P.R.C.A. werd ontdekt.

### *De hypogammaglobulinaemie.*

Het voorkomen van hypogammaglobulinaemie bij patienten met thymomen is voor het eerst beschreven door Good in 1954. Bij deze patienten met hypogammaglobulinaemie zijn de IgA en de IgG fracties te laag, terwijl de IgM fractie wisselende waarden kan vertonen (Jeunet, 1968; Goldstein, G., 1969). Deze patienten vertonen een stoornis voornamelijk in de humorale immuniteit en in mindere mate in de cellulaire immuniteit (Jeunet, 1968; Brasher, 1972; Degott, 1972).

Het betreft meestal goed omkapselde tumoren van het spoelceltype (Goldstein, G., 1969; Saegesser, 1970; Rosai, 1976) en het syndroom komt voornamelijk op middelbare leeftijd voor en vertoont geen voorkeur voor geslacht.

10% Van de patienten met een verworven hypogammaglobulinaemie heeft een thymoom (Peterson, 1965) en bij ongeveer 12% van de patienten met een thymoom wordt hypogammaglobulinaemie gediagnostiseerd (Saegesser, 1970; Brasher, 1972; Waldmann, 1976).

Klinisch manifesteert de hypogammaglobulinaemie zich door het voorkomen van recidiverende infecties van de tractus respiratorius en ook door stomatitis, pyodermie, pyelonephritis, enterocolitis, meningitis en sepsis (Brasher, 1972).

Bij één derde van de patienten met een thymoom en hypogammaglobulinaemie komt

tevens P.R.C.A. voor (Waldmann, 1967), tevens kunnen ook pancytopenie en leucopenie aanwezig zijn (Brasher, 1972; Thiele, 1976).

De hypogammaglobulinaemie kan reeds aanwezig zijn op het moment dat de tumor wordt gediagnostiseerd, doch ook geruime tijd na de tumor exstirpatie, of thymectomie ontstaan (Jacox, 1964; Saegesser, 1970; Souadjian, 1974). Tumorexstirpatie en thymectomie geven geen verbetering van dit ziektebeeld (Mallinson, 1971; Rosenthal, 1974; Rosai, 1976; Salyer, 1976).

### *Bespreking.*

De betekenis van de thymus met betrekking tot de boven beschreven geassocieerde syndromen is nog onbekend. Een radicale thymoom-ectomie en exstirpatie van het resterende thymusweefsel geeft in een bepaald aantal gevallen een remissie, voornamelijk bij P.R.C.A.

Volgens Batata (1974) en Salyer (1976) heeft P.R.C.A. bij patiënten met een benigne thymoom een grotere negatieve invloed op de vijfjaarsoverleving dan een benigne thymoom bij patiënten zonder P.R.C.A.

Het effect van de chirurgische therapie bij de andere geassocieerde syndromen is moeilijk te evalueren, omdat de beschreven series zo klein zijn.

Het ontstaan van een syndroom na een thymoom-exstirpatie is frequent beschreven (Bernatz, 1961; Lattes, 1962; Hirst, 1967; Rogers, 1968; Fischer, 1974; Geary, 1975; Safdar, 1979). Zelden wordt echter vermeld of er alleen tumorexstirpatie plaatsvond, of dat de tumor met het resterende thymusweefsel „en bloc” werd geresecteerd. Het uitblijven van remissie of het ontstaan van een syndroom na exstirpatie van het thymoom kan volgens Rubin (1964), River (1966) en Papatestas (1971) veroorzaakt worden door een onvolledige thymoom-ectomie en het achterblijven van niet-neoplastisch thymusweefsel.

Ectopisch thymusweefsel komt bij  $\pm 20\%$  van de patiënten voor (Tovi, 1978). Een andere verklaring voor het uitblijven van een remissie na een radicale thymoom-ectomie en thymectomie is de aanwezigheid van de „long-living” T-lymfocyten, die mede verantwoordelijk zijn voor het ontstaan van het syndroom en slechts na depletie van deze „pool” van T-lymfocyten kan remissie van het ziektebeeld optreden (Miller, 1965, 1973; Papatestas, 1971a).

## IV.2. De lymfoïde hyperplasie.

De lymfoïde hyperplasie wordt vaak in verband gebracht met patiënten met myasthenia gravis, doch bij patiënten met deze ziekte is de grootte en het gewicht van de thymus meestal normaal (Hammar, 1926; Castleman, 1949; Goldstein, G., 1969). Met de hyperplasie bij myasthenia gravis wordt echter bedoeld: de aanwezigheid van

lymfollikels, met kiemcentra. Omdat de lymfoide hyperplasie bij myasthenie uitsluitend betrekking heeft op de lymfoide elementen met name de follikels en kiemcentra (Goldstein, G., 1969, 1971) en het morfologisch beeld verschilt met dat van een echte hyperplasie, is het daarom wellicht beter om van lymfoide of follikulaire hyperplasie te spreken (Castleman, 1949; Rosai, 1976; Levine, 1978).

De kiemcentra zijn gelocaliseerd in de medulla bij de interlobulaire septa en in de perivasculaire ruimten (Tamaoki, 1971; Rosai, 1976; Levine, 1978), ze vertonen hetzelfde morfologisch beeld als de kiemcentra in lymfklieren en andere lymfoide structuren (Tamaoki, 1971; Straber, 1975).

Bovendien is aangetoond, dat immunoglobulinen in de kiemcentra aanwezig zijn (Kouvalainen, 1967; Rosai, 1976), en dat in de thymus bij patiënten met myasthenie meer immunoglobulinen aanwezig zijn dan in de thymus bij niet-myasthene patiënten (Smiley, 1969).

Epitheelcellen worden in de kiemcentra niet gezien (Tamaoki, 1971; Rosai, 1976). Volgens Baak (1975, 1976, 1978), Bloodworth (1975), Straber (1975) en Levine (1978) komen in deze kiemcentra B-lymfocyten voor. Ook kunnen plasma cellen rondom de kiemcentra aanwezig zijn bij patiënten met myasthenie (Goldstein, G., 1968, 1969, 1972).

Kiemcentra zijn in de thymus van myasthene patiënten bij 75 tot 85% aanwezig (Castleman, 1955; Perlo, 1966, 1971; Alpert, 1971). Kiemcentra worden ook aangetroffen in de „histologisch normale thymus” maar ze verdwijnen vaak bij bepaalde ziekten en vooral bij stress (Middleton, 1967; Vettters, 1973, 1974). Het aantal kiemcentra bij myasthene patiënten is echter veel groter dan het aantal dat men verwacht te vinden bij niet-myasthene patiënten en ook bij die patiënten, die aan andere auto-immuun ziekten lijden. (Okabe, 1966; Goldstein, G., 1969; Habu, 1971; Perlo, 1971; Vettters, 1973).

Een groot aantal kiemcentra in de thymus wordt niet alleen aangetroffen bij myasthenia gravis, doch ook bij andere auto-immuunziekten. (Corridan, 1963; Mackay, 1963; Burnet, 1964; Hutchins, 1964; Gunn, 1965; Biggart, 1967; Kamegaya, 1971; Rosai, 1976).

### IV.3. De betekenis van de kiemcentra bij myasthenia gravis.

Over de betekenis van de kiemcentra zijn, in verband met de prognose van myasthenie na thymectomie, in het laatste decennium verschillende opvattingen gepubliceerd. Men trachtte een relatie te vinden tussen het aantal aanwezig kiemcentra, de leeftijd, de sexe van de patiënt en het tijdstip waarop een volledige of onvolledige remissie van de myasthenie optrad na thymectomie. De meeste publicaties over dit onderwerp spreken elkaar tegen en bovendien behandelen ze vaak kleine series met een korte follow-up na de thymectomie. In de literatuur van de laatste 10 jaar komen echter 3 opvattingen duidelijk naar voren.



De drie opvattingen zijn als volgt samen te vatten:

- A. De kliercentra hebben geen relatie met de prognose, dat wil zeggen het ontstaan van een remissie, de leeftijd en het geslacht van patiënten met myasthenie na thymectomie (Seybold, 1971, 102 patiënten; Reinglass, 1973, 12 patiënten; Oosterhuis, 1974, 112 patiënten; Velters, 1974, 54 patiënten; Emeryk, 1976, 150 patiënten);
- B. Patiënten met veel kliercentra hebben een langere overlevingstijd na thymectomie en krijgen eerder een remissie van de myasthenie dan patiënten met weinig kliercentra (Mackay, 1968; Buckingham, 1976, samen 90 patiënten);
- C. Hoe minder kliercentra aanwezig zijn, hoe beter de prognose is en hoe eerder een meer volledige remissie na thymectomie optreedt (Buckberg, 1967, 48 patiënten; Alpert, 1971, 79 patiënten; Habu, 1971, 125 patiënten; Papatestas, 1971, 111 patiënten; Perlo, 1971, 267 patiënten, Schonfelder, 1974, 17 patiënten; Genkins, 1975, 225 patiënten; Slater, 1978, 1978a, 585 patiënten).

Het merendeel van deze auteurs is van mening dat er een verband bestaat tussen het aantal kliercentra en de prognose van de myasthenie na een verrichte thymectomie.

De auteurs van groep C zijn van mening dat bij patiënten bij wie geen of zeer weinig kliercentra aanwezig zijn, eerder een meer volledige remissie optreedt na thymectomie dan bij patiënten met veel kliercentra. Een jaar na thymectomie had  $\pm 45\%$  van 712 patiënten met geen of zeer weinig kliercentra remissie van de myasthenie, tegenover  $\pm 12\%$  van de patiënten met veel kliercentra. Na vier jaar zijn de getallen resp.  $76\%$  en  $44\%$ , maar na 10 jaar bestond er geen duidelijk verschil meer tussen de 2 groepen (Alpert, 1971, Papatestas, 1971, Perlo, 1966, 1971, Genkins 1975)

Bij patiënten met een progressieve myasthenie worden volgens Papatestas (1971), Habu (1971) en Genkins (1975) meer kliercentra aangetroffen dan bij patiënten met een lichtere vorm van myasthenie. Ook zouden bij patiënten, bij wie de myasthenie kort aanwezig is, minder kliercentra voorkomen dan bij patiënten bij wie de myasthenie al geruime tijd bestaat. Hoewel bij patiënten met myasthenie de meeste kliercentra worden aangetroffen tussen het 10e en 30e levensjaar, een periode waarin de thymus zijn grootste meetbare activiteit ontplooit (Genkins, 1975), en het aantal afneemt met het stijgen van de leeftijd, conform de thymusinvolutie, werden toch bij patiënten van 50 en 60 jaar door Schonfelder (1974) en Genkins (1975) nog kliercentra gevonden.

Bij patiënten met myasthenie en thymomen zijn in het niet-tumoreuze thymusweefsel eveneens kliercentra aanwezig.

In deze gevallen is tot nu toe geen relatie gevonden tussen de aard van de tumor, de ernst van de myasthenie en het aantal kliercentra (Saegesser, 1970; Alpert, 1971; Watanabe, 1971; Reinglass, 1973, Rosai, 1976; Salyer, 1976).

## IV.4. Myasthenia gravis.

Myasthenia gravis wordt gekarakteriseerd door paresen van dwarsgestreepte spieren, wisselend in intensiteit en plaats. Uit recente studies is gebleken dat bij deze ziekte een vermindering van het aantal beschikbare acetylcholine receptoren, veroorzaakt door een auto-immuun proces, een stoornis geeft in de neuro-musculaire transmissie (Fambrough, 1973; Drachman, 1976, 1978). Het gevolg is spierzwakte, maar er zijn geen sensibiliteitsstoornissen en reflexafwijkingen.

De eerste spiercontracties geschieden met redelijke kracht, doch bij herhaalde contracties wordt de spierkracht steeds minder, tenslotte kan een totale onmacht optreden. In het algemeen komt de contractiekracht na rust weer op zijn uitgangswaarde terug. De spierzwakte betreft bijna altijd zowel de uitwendige oogspieren als de aangezichts-, tong- en keelspieren. Het komt zelden voor dat een van deze spiergroepen in de loop van het ziekteproces niet raakt aangedaan, terwijl de ziekte bij 85% van de patienten in één van deze spieren begint. Ook romp-, arm- en beenspieren kunnen erbij betrokken raken. De verschijnselen zijn analoog aan die van de curare-intoxicatie. Hierop berust ook de therapie met choline-esterase remmers.

### *De thymus en myasthenie.*

Men neemt aan, dat myasthenia gravis tot de auto-immuun ziekten gerekend moet worden (Nastuk, 1960; Simpson, 1960, 1973, 1976, Feltkamp, 1975; Lisak, 1976a; Oosterhuis, 1980). Verschillende argumenten pleiten daarvoor (Oosterhuis, 1971, 1973; Feltkamp, 1974, 1975), zoals de aanwezigheid van auto-antistoffen tegen dwarsgestreept spierweefsel en tegen acetylcholine receptoren, specifiek voor myasthenia gravis (Almon, 1974, 1976; Abramsky, 1975; Aharonov, 1975; Appel, 1975; Mittag, 1976). Verder vindt men bij deze ziekte, zoals ook bij andere auto-immuun processen, auto-antistoffen tegen schildklierepitheel, maagepitheel, kernsubstantie en het histocompatibiliteitsantigeen HLA-B8 (Pirskaner, 1972, 1976; Fritze, 1974; Feltkamp, 1975, 1975a).

Er is een overlapping van de klinische en histo-pathologische symptomen van verscheidene auto-immuun ziekten, zoals rheumatoide artritis, systemische lupus erythematoses, P.R.C.A. en myasthenia gravis. Ook worden bij myasthenia gravis cellulaire infiltraten in skeletspierweefsel en de thymus aangetroffen (Fenchel, 1963; Feltkamp, 1966, 1974; Oosterhuis, 1971). De ziekte komt bij vrouwen 3 x zo vaak voor als bij mannen en toont remissies en exacerbaties (Oosterhuis, 1964, 1971, 1973).

Auto-antilichamen, thymuspathologie en andere auto-immuun ziekten komen frequenter voor bij patienten met myasthenia gravis dan bij patienten uit controle-groepen. Uit verscheidene studies is gebleken dat men de myasthenia gravis in twee groepen kan indelen (Osserman, 1958; Feltkamp, 1975; Oosterhuis, 1976, 1980; Drachman, 1978):

- A. Myasthenie die ontstaat vóór het 40e levensjaar en voornamelijk bij vrouwen voorkomt. In deze groep komen bij de patienten antilichamen tegen dwarsgestreept spierweefsel minder frequent voor. Voorts bevat de thymus veel kerncentra;
- B. Myasthenia gravis die na het 40e levensjaar ontstaat, en voornamelijk bij mannen optreedt. In deze groep worden relatief frequent thymomen aangetroffen en antilichamen tegen dwarsgestreept spierweefsel

#### *IV 4.a Antilichamen*

##### *Antilichamen tegen dwarsgestreept spierweefsel (AL-SP)*

Van der Geld (1963, 1966), Nastuk (1966) en Strauss (1966) beschreven reeds de aanwezigheid in het serum van patienten met myasthenia gravis van auto-antilichamen tegen dwarsgestreept spierweefsel en tegen de myoïde cellen in de thymus. Waarschijnlijk zijn deze antilichamen gericht tegen het sarcoplasmatische reticulum om de I-banden van het dwarsgestreept spierweefsel (Mendell, 1973). Antilichamen tegen dwarsgestreept spierweefsel (AL-SP) zijn in het serum aantoonbaar bij 10% van patienten met myasthenie zonder thymoom, bij 100% der myasthenie patienten met een thymoom en bij 40% der patienten met een thymoom zonder myasthenie. Bij gezonde personen komen AL-SP in 0,2% voor. Er bestaat geen significante relatie tussen de titer van de AL-SP enerzijds en anderzijds de ernst van de myasthenie, de leeftijd en het geslacht (Oosterhuis, 1976, 1971). Bij patienten met myasthenie en een thymoom zijn in het serum meer auto-antilichamen aantoonbaar dan bij myasthenie patienten zonder thymoom. Na thymoom-ectomie treedt bij patienten met een thymoom en myasthenie geen daling op van de titer van AL-SP; bij patienten met uitsluitend een thymoom is er wel een daling aantoonbaar (Nastuk, 1966; Scadding, 1979, 1979a). Het bewijs, dat deze AL-SP bijdragen aan de pathogenese van myasthenie ontbreekt nog steeds (Drachman, 1978). Het schijnt dat deze antilichamen meer specifiek voor het thymoom dan voor de myasthenie zijn (Feltkamp, 1974; Oosterhuis, 1976).

We mogen concluderen dat de afwezigheid van AL-SP bij patienten met myasthenie het zoeken naar een thymoom overbodig maakt.

##### *Antilichamen tegen acetylcholine receptoren (AL-Ach R)*

In het serum van patienten met myasthenie zijn in 75% tot 85% der gevallen AL-Ach-R aantoonbaar, het zijn immunoglobulinen van het IgG type (Aharonov, 1975, Lindstrom, 1976; Mittag, 1976; Drachman, 1978). Acetylcholine receptoren (Ach-R)

zijn aanwezig in de myoidcellen in thymusweefsel (Kao, 1977). Vincent (1978) toonde aan, dat bepaalde thymus-afhankelijke lymfocyten van myasthene patiënten in vitro AL-Ach-R kunnen synthetiseren. Ook is aangetoond dat het aantal acetylcholine receptoren (Ach-R) bij de neuromusculaire overgang bij myasthene patiënten met 70 tot 90% is verminderd (Fambrough, 1973; Drachman, 1976, 1978).

De spierzwakte kan volgens Lindström (1976), Scadding (1977, 1979, 1979a) en Toyka (1977) worden veroorzaakt door de AL-Ach-R. Deze veronderstelling berust op de waarneming dat bij myasthene patiënten die een remissie krijgen na thymectomie de titers van de AL-Ach-R significant dalen (Adner, 1966; Scadding, 1977, 1979, 1979a; Vincent, 1978). Deze AL-Ach-R kunnen ook degeneratieve veranderingen van de Ach-R veroorzaken (Patrick, 1973; Engel, 1977; Kao, 1977a; Toyka, 1977).

De ernst van de myasthenie kan in meer of mindere mate zijn gerelateerd aan de hoogte van de titer van de AL-Ach-R in het serum (Almon, 1976; Lindström, 1976; Pinching, 1976).

### *Antinucleaire factoren (ANF).*

Deze factoren komen bij myasthene patiënten met een thymoom vaker voor (54%) dan bij myasthene patiënten zonder thymoom (18%), terwijl zij bij 50% van de patiënten met alleen een thymoom aanwezig zijn (Oosterhuis, 1980). Deze factoren werden in 4% van de patiënten uit de controlegroep zonder myasthenie en zonder thymoom aangetroffen. Ook de antinucleaire factoren zijn waarschijnlijk evenals de AL-SP meer gebonden aan het thymoom dan aan de myasthenie (Oosterhuis, 1980).

### *Het histo-compatibiliteitsantigeen.*

Bij patiënten met thymomen met of zonder myasthenia gravis komt het HLA-B8 in een lagere frequentie voor, dan verwacht kan worden, terwijl patiënten met myasthenia gravis zonder thymoom het HLA-B8 in een hogere frequentie hebben (Feltkamp, 1975a; Oosterhuis, 1980).

### *IV.4.b. De betekenis van de lymfocyten bij myasthenia gravis.*

De betekenis van de lymfocyten bij myasthenia gravis is nog onduidelijk. Experimenteel kan myasthenie bij dieren met behulp van immuunglobuline van de IgG fractie (Toyka, 1977; Drachman, 1978) of door T-lymfocyten van myasthene patiënten worden geïnduceerd (Tarrab, 1975; Lennon, 1976).

De T-lymfocyten van myasthenie patiënten bezitten een verhoogde sensibiliteit voor het Ach-R antigeen (Abramsky, 1975; Richman, 1976). Deze gevoeligheid kan

met corticosteroiden worden onderdrukt (Abramsky, 1975) Of er verband bestaat tussen de reactiviteit van de T-lymfocyten ten opzichte van de Ach-R en de ernst en duur van de myasthenie is nog onzeker (Abramsky, 1975; Richman, 1976; Conti, 1979).

Bij een deel van de myasthenie patiënten tonen de lymfocyten een auto-reactiviteit, die mogelijk gericht is tegen een antigeen aanwezig op de thymocytmembraan (Abdou, 1974, Cook, 1977; Lisak, 1976) Het is niet duidelijk of de stoornis in de antigeen herkenning wordt veroorzaakt door de B-lymfocyten, de T-lymfocyten of beide (Drachman, 1978). Wellicht ontbreken in het serum van myasthenie patiënten factoren (T-suppressor lymfocyten?), die de auto-reactiviteit van de lymfocyten onderdrukken (Birnbaum, 1976; Scadding, 1977; Conti, 1979)

Bij myasthenie patiënten worden in de kiemcentra van de thymus B-lymfocyten aangetroffen (Abdou, 1974; Straber, 1975, Lisak, 1976; Levine, 1978). Het percentage T-lymfocyten is bij myasthenie patiënten normaal volgens Kalden (1976), Koziner (1976) en Scadding (1979). Volgens Lisak (1976) echter zou dit percentage lager zijn dan normaal

Na thymectomie daalt het aantal T-lymfocyten gedurende 9 maanden na de operatie langzaam met  $\pm 30\%$ , daarna blijft het tot zeker 10 jaar na de operatie constant (Russo, 1977; Scadding, 1979, 1979a) Patiënten met een thymoom en myasthenia gravis tonen na thymectomie minder frequent een significante daling van T-lymfocyten (Russo, 1977).

De immuunglobulinespiegels blijven volgens Lisak (1976) na thymectomie onveranderd, maar Shimabukuro (1972) vond een daling van het IgG gehalte in het serum gedurende  $\pm 3$  maanden na de operatie Hoewel na thymectomie het percentage AL-Ach-R daalt, kan geen algemeen defect van de humorale immuniteit worden aangetoond (Scadding, 1979, 1979a). Andere auto-antilichamen bleven na thymectomie onveranderd aanwezig (Conti, 1979; Scadding, 1979). Bij andere auto-immuunziekten helpt thymectomie zelden.

Volgens Scadding (1979) is de vertraagde overgevoelheidsreactie bij myasthenie patiënten na thymectomie verminderd

#### *IV 4 c Het thymopoetie*

Goldstein, G., (1969, 1975) is van mening, dat de rol van de thymus bij myasthenia gravis verband houdt met een auto-immuun proces gericht tegen zowel Ach-R en het skeletspierweefsel als tegen de myoide cellen in de thymus en dat de aanwezigheid van plasmacellen, lymffollikels met kiemcentra en lymfocyteninfiltratie in de medulla een uiting zijn van dit auto-immuun proces Hij spreekt van auto-immuun thymitis Goldstein, G (1968, 1974) toonde aan, dat bij dieren, waarbij een auto-immuun thymitis was opgewekt door immunisatie het heteroloog spier- of thymusweefsel + compleet Freund adjuvans, een neuro-musculair block ontstond, zoals dat bij

myasthenie aanwezig is. Dit block kon worden opgeheven door toediening van neostigmine. In vivo zou dit neuro-musculaire block worden veroorzaakt door een humorale thymusfactor

Deze humorale thymusfactor is het thymopoietine vroeger thymine genoemd, een polipeptide dat door het thymusepitheel wordt gesecerneerd (Goldstein, G , 1974, 1975). Het thymopoietine wordt ook door de normale thymus in beperkte mate gesecerneerd (Goldstein, G., 1974, 1975). In vitro is het in staat de rijping van thymocyten te induceren (Komuro, 1973, Goldstein, G , 1975, Bach, 1976) Of het thymopoietine invloed heeft op de rijping van subpopulaties T-lymfocyten is nog onbekend (Goldstein, G , 1975).

Goldstein, G., (1969, 1974, 1975, 1979) stelt dat bij de auto-immuun thymitis een excessieve hoeveelheid thymopoietine vrijkomt, dat verantwoordelijk is voor het neuro-musculaire block. Ook Bach (1972, 1973a) vond een relatieve verhoging van een humorale thymusfactor bij myasthene patienten Het juiste werkingsmechanisme van het thymopoietine ten aanzien van het neuromusculaire block is vooralsnog niet duidelijk

#### *IV 4 d. De resultaten van thymectomie en thymo-thymectomie bij myasthene patienten*

De operatieve techniek wordt beschreven in hoofdstuk Chirurgie. Reeds Schumacher (1913) en Blalock (1939, 1941) wezen op het gunstig effect van thymectomie op het beloop myasthenia gravis. Deze resultaten werden in de loop van de tijd door velen bevestigd. Een aantal in de literatuur beschreven series heeft een follow-up periode tot 27 jaar. Een volledige remissie treedt na thymectomie op in 25 tot 45% der gevallen en een verbetering bij nog eens 30-45% Geen verandering is aanwezig in 3 tot 9% der gevallen, terwijl bij 1 tot 3% de myasthenie zelfs verergert Bij de qua leeftijd, geslachtsverdeling en ernst van de kwaal vergelijkbare myasthenie patienten, die uitsluitend medicamenteus waren behandeld, worden de resultaten respectievelijk opgegeven als volledige remissie in 7 tot 17%, verbetering in 11 tot 16%, geen verandering in 8 tot 20% en verergering in 7 tot 19% van de gevallen Perlo (1971) vond bij een groep van 417 medicamenteus behandelende patienten bij 62% geen resultaat.

Volgens vele auteurs bedraagt de vijf-, tien- en twintigjaarsoverleving na thymectomie respectievelijk 85 tot 90%, 80 tot 88% en 70 tot 85% (Keynes, 1949, 1954; Perlo, 1966, 1971; Papatestas, 1971a, 1975, Bayer, 1973, Becker, 1973; Harvard, 1973; Le Brigand, 1972, 1978, Cohn, 1974, Levasseur, 1974, Genkins, 1975; Rzepecki, 1975, Buckingham, 1976; Emeryk, 1976, Jaretski, 1977; Slater, 1978).

Voor de medicamenteus behandelde groep is dit respectievelijk 70 tot 80%, 60 tot 65% en 50 tot 60% (Perlo, 1966, 1971, Papatestas, 1971; Cohn, 1974; Buckingham, 1976, Slater, 1978).

De operatiemortaliteit was in de zestiger jaren  $\pm$  6 tot 12%. In de zeventiger jaren is dit percentage gedaald tot 0-3% (Papatestas, 1971, 1975; Perlo, 1971; Edwards, 1972; Le Brigand, 1972, 1978; Cohn, 1974; Levasseur, 1974; Slater, 1978).

De resultaten van de thymo-thymectomie bij myasthene patiënten met goed omkapselde thymomen zijn slechter dan bij patiënten zonder thymomen, te weten volledige remissie bij 6 tot 20%, verbetering bij 18 tot 25%, geen verandering bij 18 tot 28% en slechter bij 5 tot 15%. Indien het infiltratieve (maligne) thymomen betreft treedt er doorgaans weinig verbetering van de myasthenie op. De operatiemortaliteit bij patiënten met een thymoom en myasthenie bedraagt 6 tot 12% (Papatestas, 1971, 1975; Kornfeld, 1974; Genkins, 1975; Goldman, 1975; Emeryk, 1976; Slater, 1978).

Bij het interpreteren van bovengenoemde percentages dient in overweging genomen te worden dat zowel de medicamenteuze therapie als de pre- en postoperatieve behandeling in de loop der jaren verandering hebben ondergaan. Remissie van de myasthenie kan nog tot 10 jaar na de thymectomie optreden. Het aantal remissies per jaar neemt toe na thymectomie. Bij  $\pm$  90% van de patiënten wordt remissie bereikt voor het 5e postoperatieve jaar (Perlo, 1966, 1971; Papatestas, 1971; Emeryk, 1976).

De indicaties voor thymectomie blijven een punt van discussie. Enerzijds vinden diverse auteurs dat de operatie indicatie bepaald dient te worden door de duur en de ernst van de ziekte (Eaton, 1955; Simpson, 1958, 1973; Henson, 1965; Prinz, 1968), het geslacht en de leeftijd van de patiënt en de reactie op de medicamenteuze therapie (Buckberg, 1967; Le Brigand, 1970, 1972; Becker, 1973; Goulon, 1973; Eckmann, 1974). Anderzijds zijn de meeste auteurs van mening dat het verminderde chirurgische risico, de verbeterde pre- en postoperatieve behandeling en de verbeterde operatieve en anaesthesiologische methodieken, een ruimere indicatiestelling rechtvaardigen (Kirschner, 1969; Papatestas, 1971, 1975, 1978; Perlo, 1971; Kark, 1971; Le Brigand, 1972, 1978; Becker, 1973; Cohn, 1974; Levasseur, 1974; Genkins, 1975; Buckingham, 1976; Jaretzki, 1977; Slater, 1978).

Retrospectieve studies hebben bovendien duidelijk gemaakt dat thymectomie meer succes heeft dan medicamenteuze therapie alleen.

Algemeen geldt als absolute indicatie het vermoeden op, of de aanwezigheid van een thymoom. Slater (1978) vond bij 525 thymectomieën bij myasthene patiënten in  $\pm$  14% een thymoom, wat pre-operatief niet gediagnostiseerd was.

Thymomen bij myasthene patiënten kunnen klein zijn, mede door de vroege detectie.

De voorstanders van de „vroege” thymectomie voegen aan indicatiestelling de volgende argumenten toe:

1. Thymectomie stopt de progressie van de myasthenie; 30 tot 40% van de patiënten met myasthenie van het oculaire type krijgt binnen twee jaar een verergering van de myasthenie (Genkins, 1975).

Extra-thymische neoplasmata in het bijzonder mamma-carcinomen, komen bij

myasthene patiënten zonder thymectomie frequenter voor dan bij myasthene patiënten die thymectomie hebben ondergaan (Papatestas, 1971, 1975; Pirofsky, 1971; Souadjian, 1974).

2. Indien het een ernstige vorm van myasthenie betreft is het percentage remissies en verbeteringen in het algemeen minder significant dan bij de minder ernstige vormen (Perlo, 1966, 1971; Papatestas, 1971, 1975, 1978; Genkins, 1975).
3. Na thymectomie is de groep patiënten die medicamenteuze therapie nodig heeft kleiner, derhalve heeft die groep niet het nadeel van de bijwerking van de medicamenteuze therapie (Kjaer, 1971; Pirofsky, 1971; Liveridge, 1974; Seybold, 1974; Drachman, 1978).

De meeste auteurs zijn van mening dat thymectomie het beste resultaat geeft bij vrouwelijke myasthene patiënten van  $\pm 40$  jaar met een korte ziekte-duur.

Uit onderzoeken is gebleken, dat bij zowel mannen als vrouwen ouder dan 40 jaar goede resultaten met thymectomie worden bereikt (Papatestas, 1971, 1975, 1978; Becker, 1973; Genkins, 1975; Buckingham, 1976; Slater, 1978).

Of het tijdsinterval tussen het ontstaan van de myasthenie en de thymectomie invloed heeft op de resultaten van de thymectomie, is nog een punt van discussie. De meeste auteurs zijn voor een „vroeg” thymectomie, doch uit het onderzoek van Buckingham (1976) blijkt dat er geen correlatie bestaat tussen de ziekte-duur en de resultaten na de thymectomie. De myasthenie die beperkt is tot de oogspieren, wordt tot op heden door sommigen nog niet als een indicatie voor thymectomie beschouwd (Papatestas, 1975; Buckingham, 1976).

Waarom thymectomie in een aantal gevallen geen resultaat heeft, en waarom remissies nu eens snel postoperatief en dan weer pas na jaren ontstaan, is onzeker. Dat achtergebleven thymusweefsel na thymectomie weer myasthenia gravis kan veroorzaken is wel beschreven (Fechner, 1969a, Josephs, 1973; Papatestas, 1975; Jaretzki, 1977). Dat een remissie van myasthenia gravis na thymectomie het gevolg zou zijn van de uitputting van de pool van de „long-living” T-lymfocyten is echter nog een hypothese omdat hiermee niet wordt verklaard waarom sommige patiënten snel na de thymectomie een remissie krijgen. Mogelijk is een irreversibele beschadiging van de Ach-R één van de oorzaken voor het uitblijven van een remissie na thymectomie.

## IV.5. Thymomen en myasthenia gravis.

Myasthenia gravis is de meest voorkomende ziekte bij patiënten met thymomen. De meeste auteurs menen dat myasthenie bij patiënten met thymomen voorkomt in 30 tot 45% van de gevallen. Dit percentage werd gevonden na een onderzoek van 939



beschreven thymomen (Bernatz, 1961, 1973; Wilkns, 1966; Sellors, 1967; Braitman, 1971; Becker, 1973; Le Brigand, 1973; Levasseur, 1974; Salyer, 1976). Bij patiënten met myasthenia gravis wordt in 15 tot 30% daarentegen een thymoom gevonden (Perlo, 1966, 1971; Papatestas, 1971; Mulder, 1972; Le Brigand, 1973; Levasseur, 1974; Genkins, 1975; Emeryk, 1976; Slater, 1978).

Bij patiënten met myasthenie komen de meeste thymomen voor bij vrouwen tussen het 30e en 40e levensjaar; bij patiënten met thymomen en myasthenie verschijnselen betreft het vaker mannen (Wilkns, 1966; Levasseur, 1974, Rosai, 1976). Thymomen zonder myasthenie komen voor bij patiënten op oudere leeftijd en het verschil met bovengenoemde groep bedraagt ongeveer 10 jaar (Bernatz, 1973; Rosai, 1976; Salyer, 1976).

De meeste tumoren bij patiënten met myasthenie zijn van het epitheelale en het gemengde lymfo-epitheelale type (Galy, 1971; Bernatz, 1973; Levasseur, 1974; Mulder, 1974). Doch ook andere histologische typen komen voor.

Morfologische parameters in thymomen die specifiek zijn voor de aanwezigheid of het ontstaan van myasthenie zijn vooralsnog onbekend (Castleman, 1955; Lattes, 1962; Goldman, 1975; Rosai, 1976, Salyer, 1976).

Ongeveer 36 tot 40% van de tumoren groeit invasief (Braitman, 1971; Bernatz, 1973; Genkins, 1975, Emeryk, 1976; Slater, 1978).

In de series van Le Brigand (1972), Bernatz (1973), Levasseur (1974) en Goldman (1975), worden de meeste invasieve tumoren bij patiënten met myasthenie ingedeeld bij de gemengde lymfo-epitheelale en overwegend epitheelale thymomen.

Genkins (1975) vond in zijn serie van 98 patiënten met myasthenie en thymus-tumoren dat het grootste aantal benigne thymomen werd gevonden bij patiënten die één jaar na het ontstaan van de myasthenie, thymo-thymectomie ondergingen. Bij de patiënten die later dan één jaar na het ontstaan van de myasthenie werden geopereerd, kwamen meer maligne thymomen voor. Hij suggereert evenals Thies (1972) derhalve dat een langer bestaand benigne thymoom bij patiënten met myasthenie maligne zou kunnen degenereren.

#### IV.6. De prognose van patiënten met thymustumoren en myasthenia gravis.

Patiënten met myasthenie en thymomen hebben dikwijls een ernstiger en progressiever verlopende myasthenie, dan patiënten zonder thymomen (King Engel, 1971; Bernatz, 1973; Drachman, 1978). Bij de fataal verlopende vormen van myasthenie worden vaker thymomen aangetroffen (Oosthuis, 1964, 1980; King Engel, 1971; Le Brigand, 1972, 1978, Bernatz, 1973; Drachman, 1978). Patiënten met myasthenie en een thymoom hebben een slechtere levensverwachting, dan patiënten met myasthenie alleen (Perlo, 1966, 1971, Bernatz, 1973; Levasseur, 1974, Papatestas, 1975; Salyer, 1976; Slater, 1978).

Indien de tumor niet invasief is en goed omkapseld, zgn. benigne, is de levensverwachting veel hoger dan wanneer het invasief groeiende, de zgn. maligne, thymomen betreft (Lattes, 1962; King Engel, 1971; Papatestas, 1971, 1975, 1978; Emeryk, 1976).

De meeste auteurs zijn van mening dat, voor zover het de goed omkapselde tumoren betreft, het beloop van de myasthenie hoofdzakelijk verantwoordelijk is voor de levensverwachting (Legg, 1965; Wilkins, 1966; Papatestas, 1971, 1975; Salyer, 1976; Slater, 1978). Doch bij maligne thymomen is het niet duidelijk uit te maken of de levensverwachting door het beloop van de myasthenie, door het thymoom of door beide wordt bepaald.

De meeste patiënten overlijden aan cardio-respiratoire insufficiëntie en aan de gevolgen van de locale infiltratie van de tumor (Eaton, 1955; Wilkins, 1966; Bernatz, 1973; Goldman, 1975; Le Golvan, 1977). Van de 80 myasthenie patiënten met een thymoom in de serie van Bernatz (1973) leefde 5 jaar na de radicale thymo-thymectomie 52% van de patiënten met maligne thymomen en 68% van patiënten met benigne thymomen. Deze getallen komen overeen met die van o.a. Lattes (1962), Wilkins (1966), Galy (1971), Batata (1974), Mary (1974), Goldman (1975) en Slater (1978).

#### IV.7. Het ontstaan van myasthenia gravis na thymoomexstirpatie.

Myasthenie kan ontstaan na thymoomexstirpatie bij patiënten met zowel benigne als maligne thymomen.

In de literatuur zijn 22 patiënten gevonden met voor het merendeel invasieve thymomen, waarbij de myasthenie of postoperatief bij het ontwaken uit de narcose ontstond, of tot 4½ jaar na de tumorexstirpatie (Kimura, 1967; Fechner, 1969a; Le Brigand, 1970; Koch, 1970; Azer, 1971; Papatestas, 1971, 1975; Goldman, 1975; Rzepecki, 1975). Uit de series van Rubin (1964), Azer (1971), Ellis (1975), Papatestas (1975), Rzepecki (1975) bleek dat indien de tumor incompleet verwijderd werd, deze patiënten postoperatief myasthenie kregen en binnen 4 jaar overleden. Bij obductie werd in alle gevallen recidief tumor gevonden. Bij de patiëntengroep, waarbij de tumor volledig werd geexstirpeerd, doch waarbij niet-neoplastisch thymusweefsel was achtergebleven, ontstond in alle gevallen eveneens postoperatief myasthenie. Bij 2 van die patiënten werd alsnog een thymectomie verricht, één patiënt genas volledig.

Het ontstaan van de myasthenie na exstirpatie van uitsluitend het thymoom is begrijpelijk, gezien de lymfoide hyperplasie van het residuele thymusweefsel (Fischer, 1964; Rubin, 1964; Fechner, 1969a; Le Brigand, 1970; Azer, 1971; Rzepecki, 1975). Joseph (1973), Fischer (1974) en Papatestas (1975) hebben regeneratie van het residuele thymusweefsel beschreven bij patiënten met myasthenia gravis die een niet radicale thymectomie ondergingen.

Het ontstaan van myasthenie na radicale thymo-thymectomie (d.w.z. radicale

thymoom-exstirpatie plus verwijdering van het resterende thymusweefsel) kan verklaard worden door de aanwezigheid van extrathoracaal gelegen ectopisch thymusweefsel (Papatestas, 1971; Maisel, 1975; Masaoka, 1975) en misschien ook door het feit dat de patiënten onafhankelijk van de thymuspathologie toch myasthenie zouden hebben gekregen. Daarnaast bestaat de mogelijkheid dat de myasthenie al voor de operatie aanwezig was en niet werd gediagnostiseerd (Oosterhuis, 1964; King Engel, 1971).

## *De symptomatologie, diagnostiek en behandeling van thymustumoren.*

- V.1. De symptomen
- V.2. De diagnostiek
- V.3.a Enige algemene aspecten van thymustumoren
- V.3.b Beschouwingen over maligniteit en benigniteit
- V.4.a De chirurgische therapie
  - a.1. De chirurgische toegangswegen
  - a.2. De chirurgische toegangsweg bij myasthenia gravis
  - a.3. De pre- en postoperatieve behandeling
  - a.4. Recidieven
  - a.5. Metastasen
- V.4.b. De radiotherapie
- V.4.c. De medicamenteuze therapie

### V.1. De symptomen

De patiënten met thymomen zijn te verdelen in 3 groepen:

1. Patiënten met thymomen en klachten;
2. Patiënten met thymomen zonder klachten;
3. Patiënten met thymomen met één of meer geassocieerde syndromen (zie hoofdstuk IV. 1.).

Ongeveer 25 tot 35% van de patiënten heeft klachten van algemene aard, zoals moeheid, vermagering en/of klachten en symptomen welke verklaard kunnen worden door compressie en/of invasie van de in de nabijheid van de thymus gelegen organen of structuren.

De meest voorkomende klachten en symptomen zijn:

- algemene malaise;
- hoesten;
- dyspnoe;
- stridor;
- heesheid;
- dysphagie;
- thoracale pijn aan de zijde van de tumor;
- retrosternale pijn;
- pijn trekkend naar de schouder of de arm;
- pijn tussen de schouderbladen;
- trommelstokvingers;

- pleuravocht;
- gewichtsvermindering;
- vena cava superior syndroom;
- syndroom van Horner;
- hoogstand van het diaphragma;
- een zwelling in de hals, langs de musculus sternocleidomastoideus;
- palpabele lymfomen in cervicale regio, supraclaviculair en axillair;
- systolische soufflé over de arteria pulmonalis,

(Bernatz, 1961, 1973; Wilkins, 1966; Adler, 1970; Saegesser, 1970; Weissberg, 1973; Batata, 1974; Mary, 1974; Le Golvan, 1977; Gerein, 1978)

De thoracale pijn kan uitstralen naar de armen, de intercostaal ruimten en de kaak en dus imponeren als angina pectoris. Ook kan de pijn zich manifesteren als zwaar drukkend retrosternaal gevoel. De thoracale pijn kan wijzen op invasieve groei van de tumor in de pleura of de intercostaal zenuwen, terwijl heesheid, hartintmestoomrussen en het syndroom van Horner veroorzaakt kunnen worden door prikkeling resp. invasie van nervus recurrens, ganglion stellatum en nervus vagus. Druk van tumorweefsel op de oesophagus en de vena cava superior kunnen dysphagie en een vena cava superior syndroom veroorzaken. Compressie van de trachea kan een droge kriebelhoest en/of dyspnoe tot gevolg hebben, terwijl de dyspnoe ook veroorzaakt kan worden door druk op de vena pulmonalis en door uitval van de nervus phrenicus. Druk van de tumor op de rechter ventrikel en de arteria pulmonalis kan een holosystolische soufflé in de tweede intercostaal ruimte links veroorzaken. Adler (1970) nam dit verschijnsel waar bij 25% van zijn patienten.

De meeste maligne thymomen manifesteren zich door één of meerdere van deze symptomen (Boyd, 1968; Lennert, 1968; Bernatz, 1973; Batata, 1974; Bergh, 1978; Gerein, 1978).

Al de genoemde klachten en symptomen zijn echter niet specifiek voor de aanwezigheid van thymustumoren. Het meest pathognomonisch voor een tumor in het mediastinum anterius superius is dyspnoe met expiratoire stridor, die bij bepaalde houdingen kan optreden en veneuze stuwings. Welke verschijnselen mediastinale aandoeningen teweeg brengen, wordt in hoge mate bepaald door de localisatie; zoals hieronder is aangegeven.

- mediastinum anterius. pijn retrosternaal, soms imponerend als pseudo angina pectoris, vena cava superior syndroom, dyspnoe en prikkelhoest.
- mediastinum anterius superius: tracheacompressie, dyspnoe en veneuze stuwings.
- mediastinum anterius inferius: vaak langere tijd symptomeloos (grotere loge). Eerder en vaker cardiale c.q. pleurale verschijnselen.

- mediastinum medius: prikkeling c. q. uitval van de nervus recurrens en/of de nervus phrenicus.
- mediastinum posterius: dysphagie, radicaire pijn, sympathicusverschijnselen (Horner).

De meeste thymustumoren zijn echter symptomeloos en worden bij toeval ontdekt op routine thoraxfoto's (Lattes, 1962; Katz, 1968; Saegesser, 1970; Jain, 1974; Bergh, 1978; Slater, 1978). Bij de patiënten in deze dissertatie beschreven werd bij  $\pm 70\%$  de tumor bij een routine onderzoek ontdekt. Vergelijken met de literatuuropgaven (40 tot 50%) is dit een hoog percentage, dat verklaard zou kunnen worden uit het feit dat in de betreffende regio veelvuldig dergelijke routine onderzoeken werden verricht. Het bij toeval constateren van een thymustumor impliceert, dat deze voor de diagnose geen noemenswaardige ziekteverschijnselen veroorzaakt. Dit is merkwaardig gezien de grootte en de ernst van de aandoening. Ter illustratie twee voorbeelden:

Een 19-jarige vrouw, gezond en zonder klachten, had in het mediastinum anterieus inferius een maximaal 23 cm groot en 1800 gram wegend thymo-lipoom.

Een 13-jarig meisje schijnbaar gezond en zonder klachten, had een maximaal 15 cm grote tumor in het linker mediastinum anterieus ter hoogte van de hilus. Dit was een maligne epitheliaal thymoom met doorgroei in linker long, nervus recurrens en nervus phrenicus. De afwezigheid van klachten wil dus niet zeggen dat de tumor niet invasief is.

## V.2. De diagnostiek.

De meeste thymustumoren zijn gelocaliseerd in het mediastinum anterieus;  $\pm 25\text{-}50\%$  ligt voornamelijk in het mediastinum anterieus superius. Thymomen kunnen echter ook, hetzij door hun gewicht, hetzij door hun ontstaan uit ectopisch thymusweefsel (zie hoofdstuk I. 1.2.a), in het middelste of onderste deel van het mediastinum anterieus of in het mediastinum medius en posterius liggen. Andere in het mediastinum anterieus superius voorkomende tumoren zijn:

- teratoma
- thyreoïd tumoren
- parathyreoïd adenomen
- bronchogene cysten
- aneurysmata
- lymfomen, lymfangiomen
- sarcomen
- fibromen
- lipomen

- myxomen
- haemangiomen
- coeloomcysten
- pericardcysten
- herniae van het diaphragma, zowel congenitaal als verworven (Peabody, 1954; Boyd, 1968; Riemer, 1972; Thies, 1972).

### *De röntgendiagnostiek.*

De meeste thymustumoren zijn zichtbaar op de voor-achterwaartse thoraxfoto gecombineerd met laterale opnames en eventueel met planigrafie van het mediastinum. Tevens kunnen opnamen met contrastvulling van de oesophagus informatie geven omtrent de uitgebreidheid van het proces (Ellis, 1964; Kemp-Harper, 1965; Hale, 1968; Kreel 1973; Rosenthal, 1974). De planigrafie is belangrijk voor de bepaling van de diepte en de contouren van het beeld en voor de afgrenzing van de tumoren van de grote vaten en andere mediastinale structuren.

Op de voor-achterwaartse röntgenfoto kan een thymoom zichtbaar zijn als een zich naar lateraal uitbreidende tumor, die zowel een ronde, ovale als (vaak) een gelobde vorm kan hebben.

De tumor is het duidelijkst waarneembaar aan de rechter zijde (Lennert, 1968; Adler, 1970; Kreel, 1970, 1973; Heilman, 1971; Rosenthal, 1974).

Grote tumoren zoals thymolipomen, die door hun gewicht vaak lager in het mediastinum anterieus liggen, kunnen een beeld geven passend bij een vergroting van het hart (Kessler, 1973; Rosenthal, 1974). Ook kunnen thymomen bij een ligging in de nabijheid van de arteria pulmonalis of bij de aorta een foutieve interpretatie van het röntgenbeeld veroorzaken. Bij 6-20% van de gevallen is de aanwezigheid van kalk in de tumor op de röntgenfoto's beschreven (Bernatz, 1961; Heilman, 1971; Kreel, 1973). In vele gevallen is de kalk perifeer, subcapsulair in de tumor gelegen. Hierdoor kan verwarring ontstaan met een aneurysma aorta. Kalkdepôts met lineaire rangschikking zouden op benigniteit en diffuus verspreide „kalkspatten” op maligniteit duiden (Bernatz, 1961, 1973; Barièty, 1964; Ellis, 1964; Adler, 1970.)

Calcificaties kunnen echter ook bij schildklier tumoren, teratomen, lymfomen en bronchogene cysten aanwezig zijn.

### *Bronchoscopie en bronchografie.*

Deze zijn beide van belang bij de differentiaal diagnostiek van mediastinale tumoren. Het is mogelijk bij het bronchoscopisch onderzoek trans-tracheale en trans-bronchiale puncties te verrichten.

De impressie van trachea of bronchi door de tumor en tumoringroei in deze

structuren kan zo worden aangetoond. Bovendien zijn deze onderzoeken van belang voor een juiste bepaling van de plaats van de tumor en kunnen behulpzaam zijn bij het bepalen van de grootte van de resectie.

### *De diagnostische pneumothorax en thoracoscopie*

De extra-pleurale ligging is een belangrijk kenmerk van thymustumoren. Toch komen intrapulmonaal gelegen thymomen voor hoewel zeer zelden (Castleman, 1949; McBurney, 1951; Yeoh, 1966; Cosio-Pascal, 1967; Basserman, 1975).

Met behulp van de pneumothorax aangelegd aan de zijde waar de tumor zijn grootste uitbreiding heeft, kan men vaststellen of de tumor extrapleuraal ligt en kan men een indruk krijgen over de vraag of de tumor gesteeld en/of mobiel is, door de patiënt in verschillende standen te fotograferen.

In het St. Antonius Ziekenhuis te Utrecht wordt sedert 1962, thoracoscopie verricht onder andere bij de diagnostiek van mediastinale tumoren in aansluiting op de diagnostische pneumothorax (Swierenga, 1970). Met behulp van dit onderzoek is het mogelijk waardevolle gegevens te verkrijgen omtrent de morfologische aspecten van de tumor: men krijgt zo een indruk omtrent de vorm, de grootte, de kleur en de ligging van de tumor. Bovendien kan men zo vaak vaststellen of de tumor gesteeld is en of deze los ligt van hart en grote vaten, zodat een angiografisch onderzoek achterwege kan blijven. Tevens kan infiltratie van thoraxwand en mediastinale structuren zoals pleura en longweefsel worden vastgesteld. Ook kunnen aspiratie biopsiën door de thoracoscoop worden genomen. De diagnose thymoom al of niet benigne is met de geringe hoeveelheid punctiemateriaal zeer moeilijk te stellen. Hetzelfde geldt voor de differentiatie van andere in het mediastinum anterius voorkomende tumoren, zoals maligne lymfomen en seminomen (Rosai, 1976).

### *Mediastinoscopie.*

Met dit onderzoek is het mogelijk door middel van klierbiopsien metastasering van een maligne thymoom aan te tonen en tumorbiopsien te nemen.

Wel bestaat daarbij de kans op entmetastasen en bloedingen (Weissberg, 1973; Akovbiantz, 1977; Bergh, 1978). In de hier bewerkte serie is dit onderzoek slechts op beperkte schaal toegepast.

### *De pneumo-mediastinografie.*

Bij dit onderzoek wordt 500-600 cc lucht in het mediastinum anterius gebracht door middel van een punctie volgens de trans-tracheale, de retro-sternale of de retro-



xiphoidale route. Deze methode kan de diagnostische pneumothorax vervangen, indien de tumor mediaal ligt. De lucht die zich dan bevindt tussen tumor en de andere mediastinale structuren, laat meestal fraai de tumorbegrenzing zien, en dat is van belang bij de differentiaal diagnose ten opzichte van cardiovasculaire afwijkingen (Honda, 1965; Pohlens, 1968; Kreel, 1973; Gaillard, 1974). Indien men dit onderzoek combineert met planigrafie kan men zeer kleine tumoren van maar 1 cm doorsnede zichtbaar maken. Dit is belangrijk voor het geval dat de patienten met thymomen geassocieerde syndromen hebben en met andere onderzoeksmethoden geen thymustumor is aan te tonen. Contraindicaties voor dit overigens veilige onderzoek zijn ernstige respiratoire aandoeningen en/of verdenking op ontstekingsprocessen in het mediastinum. (Dobrev, 1967, Ruliere, 1969, Rosenthal, 1974).

### *De arteriele en veneuze angiografie.*

In sommige gevallen vertoont de tumor voortgeleide pulsaties. Het is dan niet mogelijk de tumorschaduw los te projecteren van de hartconfiguratie of de grote vaten. Ook kan de tumor dezelfde dichtheid bezitten als andere mediastinale structuren. In deze gevallen zijn de eerder genoemde diagnostische methoden niet toereikend en is arteriele of veneuze angiografie geïndiceerd. Dit geldt ook indien er verdenking is op ingroei van de tumor in de pulmonale vaten.

### *De selectieve thymusvenografie*

Het veneuze systeem van thymus en thymustumoren kan zichtbaar worden gemaakt met behulp van contrastmiddel ingespoten in de centrale thymusvene, ook de vene van Keynes genoemd (zie hoofdstuk I.1.1.). De catheterisatie vindt plaats vanuit de linker vena basilica of vanuit de vena femoralis.

Thymustumoren veroorzaken een zijwaartse verplaatsing van in de nabijheid van de tumor gelegen venen. Vaak is er ook toename van het aantal venen rond de tumor zichtbaar en is een irregulair netwerk van venen in de tumor. (Kreel, 1970, 1973; Rémy, 1970, 1972; Yune, 1970)

### *Het radio-isotopenonderzoek*

Selectieve opname van <sup>75</sup>Se-selenomethionine door maligne thymomen (Toole, 1966; Hare, 1970; Patel, 1978) door benigne thymomen (Cowan, 1971; Kyung-Whan, 1978) en bij een niet-neoplastische thymus (Fresco, 1971; Goel, 1971; Higasi, 1972) is een onderzoek waarmee nog weinig ervaring is verkregen en waarover nog zeer weinig resultaten zijn gepubliceerd.

Bij de in dit proefschrift beschreven patiënten is de CT-scanner voor de diagnostiek van thymomen weinig gebruikt. Doch dit onderzoek dat voor de patiënten weinig belastend is, kan wellicht een waardevolle bijdrage leveren aan de differentiaal diagnostiek. Ondanks de vele onderzoeksmethodieken is de diagnose thymoom vaak moeilijk te stellen en is het soms welhaast onmogelijk onderscheid te maken tussen thymustumoren en andere tumoren die in het mediastinum anterius voorkomen.

### *Het laboratoriumonderzoek.*

Het routine laboratoriumonderzoek, geeft met betrekking tot de diagnostiek van thymustumoren weinig informatie. Een uitzondering vormt, aanwezigheid van antilichamen tegen dwarsgestreept spierweefsel (AL-SP). De aanwezigheid van antilichamen tegen dwarsgestreept spierweefsel (AL-SP) bij patiënten met myasthenia gravis en met een tumor in het mediastinum anterius maakt de diagnose thymoom zeer waarschijnlijk (zie hoofdstuk IV.4.) (Oosterhuis, 1980). De afwezigheid van deze antilichamen bij patiënten met myasthenia gravis sluit de aanwezigheid van een thymoom uit en maakt de geavanceerde onderzoeksmethodieken zoals pneumo-mediastinografie, veneuze angiografie en radio-isotopenonderzoek overbodig (zie hoofdstuk IV.4.a) (Feltkamp, 1975a; Oosterhuis 1980). Bij patiënten met thymustumoren en andere geassocieerde syndromen kunnen deze genoemde onderzoeksmethodieken echter wel van belang zijn.

## V.3.a Enige algemene aspecten van de thymustumoren

Omtrent de frequentie van thymomen onder de bevolking zijn weinig concrete cijfers bekend. Symmers (1948) vond bij 17.000 obducties 25 x (0,15%) een thymustumor. Uit een literatuuronderzoek tot 1958 (Wassner, 1970) blijkt dat een mediastinale tumor in 9 tot 13% der gevallen een thymustumor is, in 30% een neurogene tumor, in 15 tot 20% een teratoïde tumor en in 7 tot 13% een struma! De thymustumoren nemen dus de 3e à 4e plaats in (Thies, 1972).

De meeste thymustumoren komen voor in het mediastinum anterius superius (Peabody, 1954; Derra, 1961; Schade, 1967; Boyd, 1968; Oldham, 1968; Wychulius, 1971).

Ook blijkt dat thymustumoren geen specifieke voorkeur hebben voor enig ras of landstreek. Bij mannen komen de thymustumoren niet significant vaker voor dan bij vrouwen. De meeste thymustumoren komen voor tussen het 38e en 51e levensjaar (Legg, 1965; Wilkins, 1966; Holmes-Sellers, 1967; Katz, 1968; Heilman, 1971; Bernatz, 1973; Rosai, 1976; Slater, 1978).

De gemiddelde leeftijd van de patiënten varieert van 41 tot 51 jaar (O'Gara, 1958; Hasner, 1963; Oldham, 1968; Bernatz, 1973; Rosai, 1976; Bergh, 1978).

Bij kinderen komen slechts zelden thymomen voor (Halpern, 1966; Matani, 1973; Whittaker, 1973; Willnow, 1973; Rosai, 1976).

### V.3.b Beschouwingen over maligniteit en benigniteit.

Behandeling en prognose van patiënten met thymomen vormen over het algemeen nog controversiële onderwerpen, omdat er geen uniforme histologische classificatie bestaat en er, afgezien van het al of niet voorkomen van infiltratieve groei, geen morfologische kenmerken zijn die correleren met het maligne of benigne gedrag van de thymomen.

Thymomen tonen nl. een gedrag dat onvoorspelbaar is.

Ze kunnen lange tijd, wel tot 20 jaar, goed omkapseld blijven en niet groeien en daarna plotseling infiltrerende groei gaan tonen. Goed omkapselde histologisch benigne thymomen kunnen infiltratief groeiende recidieven geven, met een ander histologisch beeld en zelfs cytonucleaire kenmerken van maligniteit.

Sommige auteurs menen dat het mogelijk is op grond van de atypiegraad vast te stellen of de tumor zich maligne of benigne zal gedragen (Jain, 1974; Mary, 1974).

Atypie in de vorm van talrijke mitosen, kernhyperchromasie en polymorfie van het epitheel kan duiden op een potentieel lokaal metastaserend thymoom (Rosai, 1976; Levine, 1978). Anderen achten de atypie echter geen betrouwbare parameter voor het klinisch gedrag van de tumoren en spreken derhalve alleen van maligne, wanneer de tumor het kapsel infiltreert en daar doorheen groeit naar de omgevende weefsels (Bernatz, 1961, 1973; Lattes, 1962; Saegesser, 1970; Batata, 1973; Weissberg, 1973; Rosai, 1976; Salyer, 1976; Le Golvan, 1977; Bergh, 1978; Levine, 1978).

Indien het gezwel goed omkapseld en niet infiltratief is, beschouwen zij het als benigne. Bij de meeste infiltratieve thymomen beschreven in de literatuur toont het histologisch beeld geen maligne kenmerken (Lattes, 1962; Rosai, 1976, Bergh, 1978; Levine, 1978).

De maligne thymomen zijn meestal van het overwegend epitheliale type. Ongeacht de atypie is volgens de meeste auteurs de infiltratieve groei bepalend voor de prognose; d.w.z. kapseldoorgroei en infiltratie van het perithymische vet, respectievelijk de mediastinale structuren (Thomson, 1957; Lattes, 1962; Legg, 1965; Katz, 1968; Le Brigand, 1970, 1971, 1972, 1978; Adler, 1970; Saegesser, 1970; Takita, 1970; Thies, 1972; Bernatz, 1973; Batata, 1974; Lévasséur, 1974; Rosai, 1976; Salyer, 1976; Bergh, 1978; Levine, 1978). Het antwoord op de vraag of er wel of geen infiltratieve groei is, is soms durante operationem niet mogelijk. Soms zijn thymomen namelijk min of meer fibreus verkleefd met de mediastinale structuren, zonder dat er histologisch infiltratieve groei wordt gevonden. Het pathologisch-anatomisch onderzoek geeft uiteindelijk het definitieve uitsluitsel over het al of niet bestaan van

infiltratieve groei. De tijdens de operatie verkregen indruk is niet altijd juist. Waarschijnlijk zijn de onderling sterk verschillende percentages maligne thymomen in de literatuur gedeeltelijk hierdoor te verklaren. Deze percentages variëren van 7 (Rosai, 1976), 9 (Lattes, 1962), 25 (Castleman, 1955), 30 (Bernatz, 196, 1973), 31 (O'Gara, 1958), 36 (Wilkins, 1966; Salyer, 1976; Slater, 1978), 50 (Effler, 1956; Weissberg, 1973; Batata, 1974; Le Golvan, 1977; Bergh, 1978; Gerein, 1978) tot 60 (Watson, 1968; Thies, 1972; Mary, 1974).

In onze serie komen 5 thymomen (zie tabel II, hoofdstuk VI.5 a) voor, die macroscopisch de indruk wekten niet infiltratief te zijn, doch bij histologisch onderzoek kapselinfiltratie en doorbraak naar het perthymische vet toonden. De in deze dissertatie besproken thymomen worden als maligne beschouwd indien de tumor door het kapsel groeit al of niet gepaard gaande met doorgroei in omgevende weefselstructuren. De atypiegraad van een dergelijke infiltratieve tumor kan variëren van benigne tot duidelijk maligne. De thymomen worden echter ongeacht de atypiegraad als benigne beschouwd, indien de tumor niet door het kapsel heen blijkt te zijn gegroeid.

## V.4.a De chirurgische therapie

De primaire therapie voor een thymustumor is een radicale thymo-thymectomy. Het al of niet aanwezig zijn van een geassocieerd syndroom is niet van invloed op de indicatiestelling indien er een tumor aanwezig is (Bernatz, 1961, 1973; Saegesser, 1970; Bergh, 1978; Slater, 1978; Zwintz, 1978; Bryant, 1979, Gerein, 1979)

Als absolute contra-indicatie wordt zo'n slechte cardio-respiratoire toestand beschouwd dat het operatiensico onaanvaardbaar wordt (Mary, 1974, Bryant, 1979)

Onder een radicale thymo-thymectomy wordt verstaan het verwijderen van de tumor met al het resterende intrathoracale en cervicale thymusweefsel, het perthymische vet tot aan de nervi phrenici en indien mogelijk die weefselstructuren die bij het tumorproces zijn betrokken. Verschillende argumenten pleiten tegen alleen een tumor exstirpatie. In de eerste plaats kan uit achtergebleven thymusweefsel een recidief tumor ontstaan, zelfs wanneer de tumor goed omkapseld en niet invasief was (Toty, 1967; Fechner, 1969; Bernatz, 1973; Batata, 1974; Mary, 1974, Papatestas, 1975, 1978; Salyer, 1976; Bergh, 1978; Gerein, 1978, zie hoofdstuk V.4.a.4).

In de tweede plaats wordt het ontstaan van geassocieerde syndromen zoals pure red cell anaemia (Fischer, 1974, Geary, 1975) en myasthenia gravis of het verslechteren hiervan na een aanvankelijk remissie toegeschreven aan achtergebleven thymusweefsel na een niet radicale thymo-thymectomy of thymectomy (Madonick, 1957, Rowland, 1957; Kimura, 1967; Papatestas, 1975, 1978; Lava, 1976, Faulkner, 1977). Tenslotte is regeneratie van thymusweefsel na een onvolledige thymectomy beschreven door Joseph (1973) en Papatestas (1975, 1978 zie ook hoofdstuk V.4.a.4). Door Masaoka (1975), Rzepecki (1975) en Jaretzki (1977) wordt gewezen op het

voórkomen van ectopisch thymusweefsel in het perithymische vet (zie hoofdstuk I 1.2.a.). Het is derhalve van belang het perithymische vet mede te reseceren, dit te meer omdat op oudere leeftijd het thymusweefsel en het perithymische vet moeilijk van elkaar te onderscheiden zijn

Thymomen zijn soms fibreus verkleefd met mediastinale structuren zonder dat er histologisch infiltratieve groei wordt gevonden. Tijdens de operatie is het moeilijk of zelfs onmogelijk onderscheid te maken tussen verkleving en ingroei. Een vnescoupe onderzoek kan dan uitkomst bieden

Doch ook als de uitslag van de vnescoupe gunstig is kan achteraf bij het onderzoek van de paraffinecoupes toch infiltratieve groei van de tumor door het kapsel worden gevonden. Heeft men nu, op grond van de bevindingen bij het vnescoupe onderzoek, de tumor slechts los geprepareerd van de structuren waarmee deze verkleefd was, dan is de operatie dus niet radicaal genoeg geweest. Het is de veiligste methode indien mogelijk niet alleen die weefselstructuren waarin de tumor duidelijk infiltratief groeit mede te reseceren, doch ook de met de tumor verkleefde structuren. Uiteraard wordt de mate van radicaliteit onder meer bepaald door de fysieke toestand van de patient; bijvoorbeeld door de vraag of er sprake is van myasthenia gravis, longfunctiestoornissen en cardiale bezwaren

Daarnaast spelen de uitgebreidheid van het tumorproces en de chirurgische mogelijkheden een rol.

De meeste auteurs adviseren echter toch zoveel mogelijk van het bij het tumorproces betrokken weefsel mee te reseceren (Holmes-Sellors, 1967; Monod, 1967; Dor, 1971; Mary, 1974; Bergh, 1978; Gerein, 1978; Mulder, 1978; Bryant, 1979).

Indien het niet uit te maken is of de tumor is ingegroeid in of verkleefd is met longweefsel, kan het betrokken longweefsel middels een wigexcisie mede worden geresceerd en kan er afhankelijk van de P.A. uitslag van de snijvlakken, direct of in tweede instantie een lobectomie of pneumonectomie worden verricht (Holmes-Sellors, 1967, Monod, 1967, Thies, 1972, Bergh, 1978; Zwintz, 1978)

Op inoperabiliteit duiden massale tumoringroei in de vena cava, de pulmonale vaten, het hart, het diafragma, de thoraxwand en de trachea en de aanwezigheid van pleuritis carcinomatosa en metastasen op afstand. Door Michaud (1961), Castele (1967), Holmes-Sellors (1967), Toty (1967), Bergh (1978) en Mulder (1978) zijn patienten beschreven bij wie een deel van de vena cava superior met goede resultaten werd geresceerd en bij wie de continuïteit hersteld kon worden door middel van een buisvormige graft van pericard respectievelijk een kunststof prothese. De nervus phrenicus en recurrens mogen opgeofferd worden

Bij patienten met myasthenia gravis wordt dit echter afgeraden, gezien de ernstige postoperatieve bezwaren die bij deze patienten het uitvallen van de nervus phrenicus kan geven (Wilkins, 1966, Mathey, 1968, Saegesser, 1970, Braitman, 1971; Mulder, 1974, 1978, Sawyer, 1976, Salyer, 1976, Gerein, 1978, Jaretski, 1978). Bij resectie van de nervus phrenicus kan de continuïteit hersteld worden door een primaire zenuwnaad

Interpositie van een intercostaalzenuw is beschreven door Bergh (1978). Het door de tumor geïnfilteerde pericard kan zonder bezwaar worden gerececeerd.

Ook is het toegestaan de vena anonyma sinistra te excideren of te ligeren (Holmer-Sellors, 1967; Saegesser, 1970; Mary, 1974; Bergh, 1978; Gerein, 1978).

Indien metastasen aanwezig zijn in retrothymische lymfklieren en in lymfklieren gelegen langs de vena en arteria mammaria interna, voorste intercostaalruimten en langs de vena anonyma, dan adviseren Holmes-Sellors (1967), Mary (1974), Monod (1976) en Bergh (1978) deze lymfklieren mede te reseceren.

Zijn er ten tijde van de operatie geïsoleerde pleurmetastasen aanwezig, dan kunnen deze met goed resultaat eveneens radicaal worden geëxstirpeerd (Monod, 1967; Bergh, 1978; Gerein, 1978).

Volgens Monod (1967), Mary (1974), Bergh (1978) en Gerein (1978) kunnen recidieven van thymomen het best worden behandeld door radicale exstirpatie, gevolgd door radiotherapie. Uitzonderingen hierop zijn die gevallen, waarbij in eerste instantie geen radicale thymo-thymectomy kon worden verricht en de gevallen waarbij metastasen op afstand waren aangetoond (Gerein, 1978).

Hilaris (1970) en Batata (1974) beschrijven regressie van pleurametastasen en het achterwege blijven van pleuritis carcinomatosa bij enkele patiënten met diffuse niet reseceerbare pleurametastasen. Bij hen werd in de pleuraholte 15 millicurie colloïdaal radioactief fosfor 32, opgelost in 150 ml NaCl toegediend. Als de tumor tijdens de chirurgische exploratie inoperabel blijkt te zijn, is het zinvol door het plaatsen van clips de tumorgrenzen voor de radiotherapeut aan te geven en multiple bipten te nemen voor de histologische diagnose.

Hilaris (1970) en Batata (1974) adviseren in de gevallen van inoperabiliteit radioactieve jodium 125 naalden in het tumorweefsel te implanteren als aanvulling op de postoperatieve radiotherapie. Ze beogen hiermee een hogere tumordosis te verkrijgen in combinatie met de postoperatieve radiotherapie.

#### *V.4.a.1 De chirurgische toegangswegen.*

De mogelijkheid een radicale thymo-thymectomy te kunnen verrichten, is bepalend voor de keuze van de incisie. De chirurg zal zijn keuze derhalve laten hangen van de localisatie van de tumor en de bij het tumorproces betrokken weefselstructuren. De incisies welke het meest gebruikt worden, zijn in dalende frequentie:

- de mediane sternotomie, zonodig in combinatie met een cervicale incisie;
- de laterale thoracotomie;
- de mediane sternotomie, gecombineerd met een antero-laterale of postero-laterale thoracotomie;

- de trans-sternale bilaterale thoracotomie;
- de postero-laterale thoracotomie.

Elke incisie heeft zijn voor- en nadelen. De mediane sternotomie is het meest geschikt voor het verrichten van radicale thymo-thymectomie (Bernatz, 1961, 1973; Wilkins, 1966; Holmes-Sellors, 1967; Cornet, 1969; Adler, 1970; Saegesser, 1970; Bayer, 1973; Mary, 1974; Goldman, 1975; Bergh, 1978; Bryant, 1979). Het voordeel van deze incisie ten opzichte van de andere is dat zeer weinig postoperatieve ademhalingsbezwaren ontstaan, dat men een beter overzicht heeft over de thymusloge, de grote vaten en het hart en dat zowel het intrathoracaal als het cervicaal gelegen ectopisch thymusweefsel gemakkelijker te exstirperen is.

Bovendien kan de uitgebreidheid van het tumorproces beter geïdentificeerd worden. Indien tijdens de operatie blijkt, dat tumoringroei een lobectomie noodzakelijk maakt, kan de mediane sternotomie gecombineerd worden met een laterale thoracotomie door de vierde intercostaalruimte (Holmes-Sellors, 1967; Monod, 1967; Thies, 1972; Mary, 1974; Bergh, 1978; Zwintz, 1978).

Wanneer preoperatief tumoruitbreiding naar lateraal gediagnostiseerd is en een lobectomie waarschijnlijk verricht moet worden, kan een uitstekend overzicht van het mediastinum worden verkregen door middel van een trans-sternale bilaterale thoracotomie via de derde of vierde intercostaalruimte (Hatcher, 1967; Monod, 1967; Saegesser, 1970; Dor, 1971; Bayer, 1973; Naef, 1973; Mary, 1974; Zwintz, 1978).

Een laterale thoracotomie via de derde of vierde intercostaalruimte is de andere mogelijkheid in deze gevallen. De thoracotomie kan zonodig worden uitgebreid naar de andere thoraxhelft door een dwarse klieving van het sternum (Monod, 1967; Le Brigand, 1971; Mary, 1974).

Bij zeer laag liggende tumoren en in die gevallen waarin het tumorproces aanleiding geeft tot het verrichten van een pneumonectomie, kan de postero-laterale incisie door de vierde intercostaalruimte als toegangsweg worden gekozen. Het nadeel van deze benadering is het slechte overzicht over het voorste mediastinum. Het verdient daarom aanbeveling zonodig de incisie trans-sternaal te vergroten of te combineren met een sternotomie, als men betwijfelt door de postero-laterale incisie een radicale thymo-thymectomie te kunnen verrichten (Monod, 1967; Adler, 1970; Mary, 1974; Bergh, 1978; Zwintz, 1978). Welke incisie ook wordt gekozen, het blijft raadzaam de thorax zodanig voor te bereiden, dat de incisie altijd uitgebreid of gecombineerd kan worden.

#### *V.4.a.2 De chirurgische toegangsweg bij myasthenia gravis.*

Intrathoracaal kan thymusweefsel ectopisch gelegen zijn (zie hoofdstuk 1.2.a). In het perithymische vet komt extra-capsulair gelegen thymusweefsel voor (Masaoka,

1975) en vaak reiken één of beide thymuskwabben tot aan de onderpolen van de schildklier (Maisel, 1975). Om een zo radicaal mogelijke thymectomie te verrichten, dient al het mediastinale en cervicale thymusweefsel, evenals het perithymische vet tot aan het niveau van de nervus phrenicus te worden geëxstirpeerd. De mediane sternotomie is hiervoor de meest gebruikte toegangsweg (Le Brigand, 1972, 1978; Bayer, 1973; Crillo, 1973; Cohn, 1974; Mulder, 1974; Jaretzki, 1977; Bergh, 1978). Jaretzki (1977) voegt aan de mediane sternotomie nog een cervicale exploratie toe middels een dwarse incisie ter hoogte van de onderpolen van de schildklier. Dit om er zeker van te zijn dat al het thymusweefsel in de cervicale regio mee kan worden geresecteerd.

In onze kliniek wordt de huidincisie bij patiënten met myasthenia gravis T-vormig gelegd, om contaminatie van de wond te vermijden, voor het geval dat later een tracheostoma moet worden aangelegd. Bij vrouwen kan de huidincisie ook sub-mammair worden gelegd.

Een andere toegangsweg voor het verrichten van thymectomie is de door Kirschner (1969), Kark (1971), Riemer (1972), Papatestas (1975), Klinger (1977) en Slater (1978) beschreven en gepropageerde transcervicale route. Bij deze methode kan de thymus totaal worden geëxstirpeerd via een incisie die gelegen is ongeveer 2 cm craniaal van de incisura jugularis van het manubrium sterni. Als contra-indicatie gelden een thymoom en een laag-liggend tracheostoma (Kark, 1971; Papatestas, 1975; Slater, 1978).

Over het antwoord op de vraag aan welke van deze twee chirurgische methodieken de voorkeur gegeven moet worden, heerst nog geen eenstemmigheid (Papatestas, 1975; Jaretzki, 1977). De trans-cervicale operatie is eenvoudiger, sneller uit te voeren en voor de patiënt minder belastend.

De postoperatieve periode is korter en voorts heeft deze methode een lagere morbiditeit dan de thymectomie via de mediane sternotomie. Tegenstanders zijn echter van mening dat het via de trans-cervicale route niet mogelijk is het perithymische vet en het intrathoracaal ectopisch gelegen thymusweefsel te exstirperen (Jaretzki, 1977; Bergh, 1978).

#### *V.4.a.3 De pre- en postoperatieve behandeling.*

Het doel van de preoperatieve behandeling is de patiënt in een zo optimaal mogelijke conditie te brengen voor de operatie, zodat mede hierdoor de postoperatieve problemen tot een minimum worden beperkt.

Speciale aandacht dient te worden besteed aan ademhalingsoefeningen, opdat de patiënt in de postoperatieve periode ondanks pijn, toch een zo optimaal mogelijke ventilatie behoudt.

Longfunctieonderzoek is vooral bij patiënten met respiratoire problemen, myasthenia gravis en een invasief thymoom van belang (Le Brigand, 1970, 1978; Becker, 1973; Cohn, 1974; Rzepecki, 1975).



Om postoperatieve respiratoire problemen en een mogelijke verergering van de myasthenie te voorkomen, is het beter myasthene patienten te opereren in een redelijke stabiele fase van deze ziekte.

Daarom vormen een recent doorgemaakte ernstige longinfectie of een myasthene crise een relatieve contra-indicatie (Le Brigand, 1970, 1978; Levasseur, 1972; Cohn, 1974; Mulder, 1974).

De cholinergica worden bij de myasthene patienten gestopt de nacht voor de operatie, tenminste als de ernst van de myasthenie dit toelaat. Dit om een ongewenste bronchiaal secretie en een mogelijke overdosering van cholinergica in de directe postoperatieve periode te voorkomen (Cohn, 1974; Kornfeld, 1974; Papatestas, 1975, 1978). In de direct postoperatieve periode kunnen myasthene patienten nl. sterk reageren op cholinergica en ze hebben dan ook vaak een lagere dosering nodig (Head, 1964; Buckberg, 1967; Le Brigand, 1970, 1978; Cohn, 1974; Mulder, 1974; Mattila, 1976; Slater, 1978). Om een crises door overdosering aan cholinergica in de vroege postoperatieve periode te voorkomen, wordt in het algemeen in de eerste 24 tot 48 uur deze medicatie niet toegediend.

De patient wordt gedurende deze periode, beademd (Becker, 1973; Papatestas, 1975; Mattila, 1976).

De voornaamste postoperatieve complicaties die de myasthene patienten bedreigen, zijn hypoventilatie, retentie van bronchiaal secreet, aspiratie-pneumonie en een cholinergische crises.

Afhankelijk onder andere van de myasthene bezwaren, die behandeld worden door geleidelijke opbouw van de cholinergische dosis, de respiratoire functie en de bloedgaswaarden, wordt de patient kortere of langere tijd beademd. Een adequaat bronchiaal toilet en fysiotherapie zijn in deze periode van groot belang. Een groot aantal medicamenten is gecontraïndiceerd bij myasthene patienten.

Hiertoe behoren o.a. antibiotica zoals Kanamycine, Gentamycine, Neomycine en Streptomycine (Verveka, 1972; Kornfeld, 1974; Mattila, 1976).

#### *V.4.a.4 Recidieven*

Recidieven van goed omkapselde benigne thymomen ontstaan door een niet radicaal uitgevoerde thymo-thymectomy als gevolg van „tumor spilling”.

Deze recidieven ontstaan in achtergebleven niet tumoreus veranderd thymusweefsel (Wilkens, 1966; Holmes-Sellers, 1967; Brautman 1971; Papatestas, 1971, 1975, 1978; Mulder, 1972; Batata, 1974; Jan, 1974; Mary, 1974; Le Golvan, 1977; Bergh, 1978). In 30-50% van de gevallen komen tumoreuze veranderingen voor in beide thymuskwabben (Bernatz, 1961).

Recidieven van goed omkapselde thymomen kunnen zich nog jaren na de tumor-exstirpatie manifesteren, zelfs zijn er recidieven beschreven die na 20 jaar ontstonden (Fechner, 1969; Adler, 1970; Saegesser, 1970; Lava, 1976).

Bij invasieve maligne thymomen wordt het wel of niet voorkomen van recidieven enerzijds bepaald door de toegepaste therapie (chirurgisch, radiologisch, medicamenteus) en anderzijds door het tumorceltype en de mate van infiltratieve groei (Monod, 1967; Bernatz, 1973; Mary, 1974; Salyer, 1976).

Recidieven van thymomen kunnen samen gaan met het ontstaan van verscheidene syndromen, (Papatestas, 1971, 1975; Le Golvan, 1976) zoals beschreven in hoofdstuk IV.

Recidieven van benigne thymomen kunnen infiltrerende groei vertonen (Effler, 1956; Lattes, 1962; Fechner, 1969; Adler, 1970; Saegesser, 1970; Thies, 1972; Jenkins, 1975; Lava, 1976; Le Golvan, 1977).

In patiëntenseries, waarvan alleen de tumor geëxstirpeerd werd of „tumor spilling” optrad, varieert het percentage recidieven van goed omkapselde thymomen van 2 tot 15, met een gemiddelde van  $\pm 7,5$  (Fechner, 1966; Wilkins, 1966; Adler, 1970; Jain, 1974; Mary, 1974; Le Golvan, 1977). In series van goed omkapselde thymomen, waarbij echter mede in verband met de frequente aanwezigheid van myasthenia gravis, een radicale thymo-thymectomy werd verricht, lag het recidief percentage tussen 0 en 4 met een gemiddelde van  $\pm 2$  (Braitman, 1971; Mulder, 1972, 1974; Bernatz, 1973; Weissberg, 1973; Batata, 1974; Le Golvan, 1977; Jaretzki, 1977; Bergh, 1978; Gerein, 1978).

Het recidief percentage van infiltratieve thymomen waarbij een radicale chirurgische therapie werd nagestreefd, en een postoperatieve röntgenbestraling werd toegepast, varieert van 12 tot 60 met een gemiddelde van  $\pm 40$  (Wilkins, 1966; Adler, 1970; Braitman, 1971; Mulder, 1972, 1974; Batata, 1974; Jain, 1974; Mary, 1974; Le Golvan, 1977; Bergh, 1978; Gerein, 1978).

#### *V.4.a.5 Metastasen.*

Metastasen van thymomen buiten de thoraxholte komen zeer zelden voor.

Het is niet duidelijk of deze via lymfogene of haematogene weg ontstaan (Bernatz, 1961, 1973; Lattes, 1962; Wilkins, 1966; Mathey, 1968; Takita, 1970; Jain, 1974; Bergh, 1978).

Deze metastasen worden voornamelijk gezien bij thymomen van het overwegend epitheliale en gemengde type (Rachmaninoff, 1964; Takita, 1970; Batata, 1974; Jain, 1974; Le Golvan, 1977; Gerein, 1978). Bij deze thymomen kan ook myasthenia gravis aanwezig zijn (Mottet, 1964; Gravanis, 1968; Guilan, 1971).

De localisaties van de metastasen zijn respectievelijk:

- meningen, hersenen, ruggemerg (Rachmaninoff, 1964; Lennert, 1968; Theile, 1972; Batata, 1974; Posner, 1977; Lefèbre, 1978);
- de supraclaviculaire groeve (Cornet, 1969; Adler, 1970; Goldman, 1974);

- de axillaire en cervicale lymfklieren (Saegesser, 1970; Guilan, 1971; Batata, 1974; Goldman, 1974);
- de lever en de milt (O’Gara, 1958; Rachmaninoff, 1964; Adler, 1970; Kreel, 1970; Guilan, 1971; Batata, 1974; Jain, 1974; Bergh, 1978);
- de nieren en de bijnieren (Rachmaninoff, 1964; Kreel, 1970; Guilan, 1971; Goldman, 1974; Jain, 1974);
- het skelet (wervels, ribben, femur en bekken) (Rachmaninoff, 1964; Minkowitz, 1968; Takuta, 1970; Whitaker, 1970; Theile, 1972; Batata, 1974; Jain, 1974);
- de huid en subcutis (Rachmaninoff, 1964; Das, 1975).

De intrathoracale metastasen kunnen ontstaan door tumorcelverslepeling via het lymfdrainage systeem van de thymus en door tumorcelimplantatie in pericard en pleura (Effler, 1956; Hannon, 1966; Monod, 1967; Batata, 1974; Bergh, 1978).

De pleurametastasen kunnen imponeren als een mesotheloom (Friedman 1967; De Jong 1971) en geven vaak aanleiding tot pleuravocht en uiteindelijk tot pleuritis carcinomatosa.

#### V.4.b De radiotherapie.

Daar in de gepubliceerde series de gevolgde bestralingmethoden, de doses, de tijd waarop de radiotherapie wordt toegepast en histologische classificatie van de tumor nogal uiteenlopen, bestaat er verschil van mening over de radiotherapeutische richtlijnen (Bernatz, 1961; Wilkins, 1966; Hale, 1968, Penn, 1972; Skegs, 1973; Weissberg, 1973; Marks, 1978) De door onder andere Keynes (1954), Wilkins (1966) en Ryan (1973) gepropageerde voorbestraling van thymustumoren wordt door vele anderen afgeraden en ook weinig toegepast. Weliswaar neemt ten gevolge van deze bestraling de tumor in grootte af, doch de nadelen zijn: een moeilijker te beoordelen histologisch beeld, toename van de vascularisatie, fibrosering en intensere verkleving van de tumor met de omgevende structuren, zodat de tumorgrenzen slecht zijn te identificeren en het derhalve moeilijker wordt radicaal te opereren (Bernatz, 1961; Lattes, 1962; Holmes-Sellors, 1967, Monod, 1967; Penn, 1972; Grille, 1973; Batata, 1974; Salyer, 1976).

Als algemeen geldende indicaties voor radiotherapie bij invasieve thymomen worden aanvaard:

- inoperabiliteit van de tumoren
- niet radicale chirurgie
- de aanwezigheid van pleurametastasen vastgesteld bij thoracoscopie of tijdens de operatie

– lymfkliermetastasen

(Bernatz, 1961, 1973; Payne, 1972; Penn, 1972; Batata, 1974; Mary, 1974; Mulder, 1974; Goldman, 1975; Salyer, 1976; Bergh, 1978; Jaretzki, 1978; Marks, 1978; Slater, 1978; Bryant, 1979). Goede resultaten werden door hen verkregen met een bestralingsdosis van 4500 t/m 6000 Rad.

Ook bij radicaal geopereerde invasieve thymomen pasten Wilkins (1966), Cornet (1969), Batata (1964), Mary (1974), Bergh (1978) en Marks (1978) postoperatief radiotherapie toe, doch dat hiermee betere resultaten te verkrijgen zijn, wat betreft de overleving, is nog niet bewezen. De overwegend lymfocyttaire thymomen reageren zeer goed op radiotherapie, dit in tegenstelling tot de voornamelijk epitheliale (Osserman, 1958; Wilkins, 1966; Holmes-Sellors, 1967; Heilman, 1971; Penn, 1972; Skeggs, 1973; Salyer, 1976; Marks, 1978). Bij hoge doseringen kunnen complicaties als longfibrose, pneumonitis, pericarditis, myelitis en oesophagitis ontstaan (Penn, 1972; Skeggs, 1973; Marks, 1978).

#### V.4.c Medicamenteuze therapie.

Medicamenteuze therapie zoals prednison en chemotherapie werden gebruikt in aansluiting op of in combinatie met een radiotherapeutische behandeling bij die patiënten bij wie het tumorproces niet meer voor chirurgische therapie in aanmerking kwam. Er zijn weinig publicaties over het effect van de behandeling met chemotherapie.

Almog (1978) verkreeg gunstige resultaten met toediening van prednison bij een patiënt met een maligne inoperabel lymfo-epithiaal thymoom met pleurametastasen. Na behandeling met 40 tot 60 mg prednison per dag toonden de tumor en de metastasen een regressie van meer dan 50%.

Deze hield aan gedurende 36 maanden in de nacontrole periode. Onderbreking van de therapie leidde weer tot groei van de tumor. Eenzelfde geval werd beschreven door Green (1974). Almog (1978) adviseert derhalve de corticosteroid therapie niet te onderbreken. Een behandeling met adrenocorticotroop hormoon (ACTH) kan ook tot regressie leiden bij lymfo-epitheliale tumoren (Soffer, 1952). Boston (1976) beschreef echter gevallen waarbij ACTH en gluco-corticosteroiden niet effectief bleken. Posner (1977) vermeldt regressie van een epidurale metastase bij een patiënt met een lymfo-epithiaal thymoom onder invloed van een corticosteroid therapie. Wellicht heeft de toediening van prednison bij patiënt nr. 179 (pag. 104), een man met een maligne thymoom van het epitheliale type, een tijdelijke regressie veroorzaakt.

Hoe de verkleining van de tumormassa tijdens de corticosteroid-toediening tot stand komt, is nog niet duidelijk.

Het is mogelijk dat toediening van corticosteroiden sterke toename van de migratie van de cortico-sensitieve lymfocyten naar de periferie tot gevolg heeft (Siegler, 1964), of dat de corticosteroid therapie een lymfocytolyse tot gevolg heeft (Claman, 1972) (zie ook hoofdstuk functie van de thymus).

Goldman (1975) vermeldde een succesvolle behandeling van longmetastasen bij 2 patiënten met myasthenia gravis bij wie eerder een maligne thymoom was geëxstirpeerd. Eén patiënt had een tumor van het gemengde type, de ander een epitheliale tumor. De patiënten werden behandeld met prednison en met een combinatie van cyclofosfamide, thiotepa en vincristine en respectievelijk met cyclofosfamide en vincristine. De progressie van het tumorproces bleef achterwege gedurende een nacontroletijd van 2 en 8 jaar.

Watson (1969) beschreef een kortdurende regressie van 2 inoperabele epitheliale tumoren na toediening van respectievelijk een combinatie van stikstofmosterd, thiotepa en fluorouracil en alleen fluorouracil. Een vertraging van de progressie van het tumorproces gedurende 7 maanden werd door Weiss (1978) bereikt met een combinatie van cyclofosfamide, vincristine en procarbazine. Het betrof hier een patiënt met een gemetastaseerd epitheliaal thymoom.

Boston (1976) is van mening – zie zijn literatuuroverzicht betreffende de chemotherapie van invasieve thymomen –, dat met C.P.D.D. (cis-platinum-diaminedichloride), A.D.M. (adriamycine) en prednison; en daarnaast met combinaties van stikstofmosterd, vincristine, vinblastine, procarbazine en van bleomycine, adriamycine, lomustine en vincristine tumorregressies verkregen kunnen worden, maar wel van slechts korte duur.

Acht patiënten uit het eigen onderzoek kregen een chemotherapeutische behandeling. Vijf patiënten vanwege in-operabiliteit van de tumor en 3 om redenen van recidief met regionale metastasering. Tumorregressie werd slechts bij 2 patiënten bereikt. Patiënt nr. 81 en 135 kregen de chemotherapeutische behandeling in aansluiting op de radiotherapie. Alleen bij patiënt nr. 135, een man van 48 jaar, met een thymoom van het gemengde type, vertoonde de tumor een kortdurende regressie na de behandeling met stikstofmosterd en prednison. Een duidelijke regressie van de tumor gedurende een jaar vond plaats bij patiënt nr. 136, een vrouw van 59 jaar met een inoperabel thymoom, dat bestond uit meer dan 1 dominant celtype. Ze werd behandeld met cyclofosfamide, een jaar na de radiotherapeutische behandeling. Bij de overige patiënten was geen invloed waarneembaar van de chemotherapeutica op de tumorgrootte of op die van de metastasen.

## *Statistische bewerking en bespreking van het patiëntenmateriaal.*

- VI.1. De statistische methode
- VI.2. Inleiding
- VI.2.a Preoperatieve klachten en/of syndromen
- VI.2.b Diagnostische bevindingen
- VI.3. Een overzicht van de patiëntensamenstelling
- VI.4. De localisatie van de thymustumoren
- VI.4.a De localisatie van de thymustumoren in de thorax
- VI.4.b De localisatie van de thymustumoren in de thymus
- VI.4.c De relatie tussen histologisch type van de tumor en de localisatie in de thymus
- VI.5. De betekenis van de histologie
- VI.5.a De histologie; maligniteit en benigniteit
- VI.5.b De histologie en het voorkomen van recidieven
- VI.5.c De histologie; grootte en gewicht van de tumoren
- VI.5.d De histologie en het voorkomen van thoracale en perifere metastasen
- VI.6. Myasthenia gravis
- VI.6.a De histologie en de ernst van de myasthenie
- VI.6.b De kiemcentra
- VI.6.c De remissies van de myasthenie
- VI.6.d Het postoperatieve beloop
- VI.7. De chirurgische therapie
- VI.7.a De complicaties
- VI.7.b De uitgebreidheid van de resecties
- VI.7.c De tijd dat de tumor aanwezig was, voordat de P.A. diagnose werd verkregen
- VI.7.d De gevolgen van een niet radicaal geopereerde tumor
- VI.8. De radiotherapie
- VI.8.a De indicaties
- VI.8.b De complicaties
- VI.8.c De resultaten
- VI.9. De medicamenteuze therapie
- VI.10. Geassocieerde syndromen anders dan myasthenia gravis
- VI.11. De overlevingsfrequenties
- VI.12. De doodsoorzaken

## VI.1. De statistische methode

Het resultaat van een statistische toets is in het algemeen weergegeven door  $P(\dots) = \dots$ . Hierin stelt  $P$  de overschrijdskans voor, tussen de haakjes komt een aanduiding voor de toegepaste toets en achter het gelijktteken de waarde van de overschrijdskans.

De tussen de haakjes gebruikte aanduidingen voor toetsen zijn:

$2 \times 2$  toets voor gelijkheid van twee kansen in een  $2 \times 2$ -tabel. Als de kleinste verwachte waarde in de tabel kleiner was dan 5 is de exacte toets van Fisher toegepast, anders de  $X^2$ -benadering met de continuïteitscorrectie van Yates. Als niets extra is vermeld, is de toets *tweezijdig* toegepast, d.w.z. de hypothese dat de kansen gelijk zijn wordt verworpen als het verschil tussen de schattingen voldoende groot is, ongeacht welke van de twee het grootst is. Als de toets éénzijdig wordt toegepast, is de aanduiding  $2 \times 2$  *eenz*, dan wordt de hypothese alleen verworpen bij een voldoende groot verschil in de richting, waarvan a priori wordt verwacht dat het verschil kan liggen.

$2 \times k$  de  $X^2$ -toets voor vergelijking van twee frekwentieverbindingen met  $K (>2)$  klassen in een  $2 \times k$ -tabel.

$W$  de toets van Wilcoxon voor twee steekproeven ter vergelijking van twee frekwentieverdelingen indien men rekening wil houden met een rangorde in de waarden van de betrokken variabele. Ook deze toets kan twee- en éénzijdig worden toegepast, in het laatste geval is de aanduiding  $W$  *eenz*.

$G$  de toets van Gehan ter vergelijking van twee overlevingsbronnen. Dit is in feite een toets van Wilcoxon, waarbij de steekproeven bestaan uit de tijden dat patienten van twee groepen een bepaalde ingreep (bij dit onderzoek de exstirpatie van de thymus) overleven, daarbij wordt rekening gehouden met het feit dat men van de patienten die aan het einde van de waarnemingsperiode nog in leven zijn alleen een ondergrens voor de overlevingstijd kent.

De interpretatie van de overschrijdskansen is als volgt:

$P > 0.10$ : het resultaat is *niet significant*, de hypothese dat de twee vergeleken kansen of kansverdelingen gelijk zijn kan *niet* worden verworpen;

$0.05 < P < 0.10$ : het resultaat is bijna significant: er is een aanwijzing, dat de kansen of kansverdelingen niet gelijk zijn;

$0.01 < P < 0.05$ : het resultaat is *significant*. De genoemde hypothese wordt *verworpen*, de kansen of kansverdelingen zijn aantoonbaar verschillend. Bij de toets voor de  $2 \times 2$  tabel, de toets van Wilcoxon

en de toets van Gehan concludeert men nu dat de kans of grootheid in de ene steekproef significant groter is dan in de andere;

$P < 0.01$ : het resultaat is *zeer significant*. De conclusies zijn analoog aan die in het voorgaande geval, maar gelden met grotere stelligheid

*Voorbeeld*: Bij onderzoek naar het verband tussen verkleefing van de tumor met omliggende weefselstructuren en het celtype wordt vermeld  $P(2 \times 2) = 0.002$ . Dit betekent dat er volgens de toets voor een  $2 \times 2$  tabel een zeer significant verband bestaat tussen beide variabelen. Het feit dat hier de toets voor een  $2 \times 2$  tabel is toegepast, betekent dat voor beide variabelen een indeling in twee klassen is toegepast; welke indelingen dat zijn blijkt uit de context, waarin de conclusie wordt geformuleerd.

### *Overlevingspercentages en krommen*

De overlevingspercentages zijn voor 4 en 8 maanden en elk geheel aantal jaren na de ingreep berekend met het programma SURVIVAL van SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, zie literatuurlijst). Hierbij wordt bij elk tijdstip nagegaan welk aantal patienten in de voorafgaande periode in het onderzoek was betrokken en welk percentage van deze patienten in leven bleef

Het overlevingspercentage voor het betreffende tijdstip wordt dan berekend uit het produkt van de overlevingspercentages voor de voorafgaande periodes. Op deze wijze worden de patienten, die niet tot hun overlijden konden worden gevolgd, in de berekening betrokken tot het tijdstip van uitreden. Het 5-jarige overlevingspercentage kan op deze wijze zowel hoger als lager uitvallen dan indien men het aantal overlevenden betreft op het aantal patienten dat in de 5-jarige periode hetzij overlijdt, hetzij tot het einde onder waarneming blijft. Het door ons berekende percentage komt in de regel *hoger* uit, als de overlijdensgevallen overwegend vóór in de periode vallen. Bij de 10-jarige overleving zijn grotere verschillen mogelijk dan bij de 5-jarige overleving.

De door ons toegepaste methode houdt geen rekening met de invloed die de leeftijd van de betrokken patienten heeft. Deze invloed speelt vooral een rol aan het einde van

### **Literatuur:**

*Toetsen voor  $2 \times 2$  en  $2 \times k$  tabel en toets van Wilcoxon* voor twee steekproeven b v H. de Jonge, Indeling tot de Medische Statistiek, Deel I. Ned. Instituut voor praeventieve geneeskunde, Leiden (1958)

*Toets van Gehan*. E. Gehan, Statistical methods for survival time studies in Cancer theory, prognostic factors and criteria for response edited by M. J. Staquet, Raven Press, New York (1975)

*Statistical Package for the Social Sciences*, the SPSS Inc. Batch System, Release 8.0 Update Manual, Mac Graw Hill Book Co. New York (1975)



de overlevingskrommen, waar de overlevingspercentages toch al minder betrouwbaar zijn omdat deze sterk beïnvloed worden door het gedrag van slechts enkele lang genoeg gevolgde patienten. Om het vergelijken van overlevingskrommen voor verschillende groepen te rechtvaardigen zijn gegevens vermeld over de leeftijdsverdelingen van de patienten van deze groepen op het moment van behandeling (zie tabel 29 + 31).

## VI.2. Inleiding

Het onderzoek betreft alle 182 patienten met door pathologisch-anatomisch onderzoek, vastgestelde thymustumoren die van 1953 tot medio 1979 in 21 ziekenhuizen werden opgenomen. Van iedere patient is alleen de eerste opname in de statistische bewerking opgenomen.

In dit onderzoek wordt onder maligne verstaan infiltratie en doorbraak van het thymuskapsel al of niet gepaard gaande met doorgroei in aangrenzende weefsels.

Bij het na-onderzoek werden alle patienten die nog in leven waren bereikt. Een gedeelte van de patienten was poliklinisch gecontroleerd, de overigen door een consultatiebureau of door een bedrijfsgeneeskundige dienst. Van alle patienten werd in het laatste jaar van de na-controle nog een thoraxfoto gemaakt. Van de patienten die waren overleden, werd de doodsoorzaak nagegaan hetzij met behulp van de obductieverslagen, hetzij door informatie verkregen van de huisarts, hetzij door middel van een hetero-anamnese van de familie. De rontgenfoto's werden opnieuw bestudeerd en er vond revisie van de P.A. preparaten plaats.

Een korte beschrijving volgt van de onderwerpen welke in dit hoofdstuk uitvoerig worden behandeld.

*In paragraaf 2* worden allereerst de klachten en/of symptomen besproken voorts de diagnostische bevindingen. In dit onderzoek werden behalve rontgenonderzoek van de thorax ook als diagnostisch hulpmiddel aangewend: thorascopie, bronchoscopie, bronchografie, mediastinoscopie, selectieve thymusvenografie, scintigrafie van de thymus, CT-scanning en transthoracale puncties.

Bij 2 patienten (nr. 160 en nr. 174) werd de tumor bij obductie gevonden. Patient nr. 160 was een man van 49 jaar; twee jaar nadat bij hem myasthenia gravis was gediagnostiseerd, overleed hij ten gevolge van een myasthenic crisis. Bij obductie werd een benige epitheliaal thymoom van het nietspoelcellige type gevonden. Patient nr. 174 (zie ook paragraaf 10) een man van 75 jaar, leed aan pancytopenie, trombocytopenie en myelofibrose. Bij obductie werd een benigne epitheliaal thymoom van het spoelcellige type gevonden.

*Paragraaf 3* geeft een overzicht van de patientsamenstelling en een verdeling van de tumoren in benigne en maligne. De groep van 182 patienten was samengesteld uit 97 mannen en 85 vrouwen. Van de 182 tumoren waren er 126 benigne en 56 maligne. 22 Van de 56 (39%) maligne tumoren waren vanwege de uitgebreidheid van het tumorproces inoperabel.

Een verdeling in leeftijdsgroep en geslacht wordt in tabel 1. weergegeven.

**Tabel 1.**

Frequentie van voorkomen van tumoren afhankelijk van leeftijd en geslacht.

Jaren:	1-9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	Totaal
Mannen:	1	3	11	10	22	31	14	5	97
Vrouwen:	1	6	3	9	19	21	24	2	85
Totaal:	2	9	14	19	41	52	38	7	182

---

*In paragraaf 4* worden de tumoren besproken naar hun benigne en maligne kenmerken. In deze paragraaf noemen wij verder de localisaties van de tumoren, zowel in de thorax als in de thymus. Ook wordt nagegaan of er verband bestaat tussen histologie en localisatie van de tumor.

*In paragraaf 5* wordt gezien of er een relatie bestaat tussen de histologie en benigniteit of maligniteit. Wat dit laatste betreft, gaan we ook na of er een relatie bestaat tussen histologie en de aanwezigheid van verklevingen van de tumor met de omgevende weefsels. Eveneens is onderzocht of er verband bestaat tussen de histologie van de tumor en het voorkomen van recidieven en of er verschil bestaat tussen gewicht en grootte van de benigne en maligne tumoren. Tenslotte worden de thoracale en perifere metastasen besproken en het histologisch type tumor waarbij deze het meest voorkomen.

*In paragraaf 6* worden 42 patiënten met myasthenia gravis besproken. Bij 36 patiënten ontstond de myasthenie preoperatief, bij 6 patiënten postoperatief. Nagegaan werd onder meer of er een relatie bestond tussen de histologie van de tumoren en de ernst van de myasthenie, tussen de ernst van de myasthenie en het aantal aanwezige kiemcentra; tussen de ernst van de myasthenie en het optreden van remissies en tussen de ernst van de myasthenie en het postoperatieve beloop.

*In paragraaf 7* worden onder andere de resultaten van en de complicaties bij de chirurgische therapie besproken. De gevolgen van een niet radicale operatie kunnen zijn: het ontstaan van recidieven en/of van postoperatieve syndromen of verergering van een reeds bestaand preoperatief syndroom.

*Paragraaf 8.* Hierin worden de indicaties, complicaties en resultaten van de radiotherapie behandeld. 52 Patiënten kregen radiotherapie, bijna altijd in aansluiting op de operatie.

*Paragraaf 9.* Hierin worden de resultaten van de medicamenteuze therapie besproken.

*In paragraaf 10* worden patiënten besproken met pre- en postoperatieve syndromen. Een préoperatief syndroom hadden 8 patiënten, 10 kregen een postoperatief syndroom.

*In paragraaf 11* worden de overlevingsfrequenties en doodsoorzaken besproken. Van de 182 patiënten overleden er in totaal 62, waarvan 10 binnen 1 maand gerekend vanaf de operatie of tumorbiopsie.

## VI.2.a Preoperatieve klachten en/of syndromen.

Bij 76 patiënten (42%) waren klachten en/of symptomen aanwezig (tabel 2). 29 Patiënten (16%) hadden uitsluitend één klacht. Een systolische soufflé over de arteria pulmonalis werd bij 20 patiënten (11%) aangetroffen (tabel 2) en 13 van deze patiënten hadden geen andere klachten of symptomen. 34 Patiënten (19%) hadden meer klachten en/of symptomen. Van de 126 patiënten met een benigne thymustumor waren er 41 (32,5%) met klachten en/of symptomen en 35 (62,5%) van de 56 patiënten met een maligne thymustumor hadden klachten en/of symptomen (tabel 2). Bij patiënten met maligne tumoren kwamen dus significant meer klachten en symptomen voor dan bij patiënten met een benigne thymustumor ( $P(2 \times 2) = 0,0015$ ).

Worden de preoperatieve klachten en symptomen gecorreleerd met preoperatief aanwezige myasthenia gravis, dan blijkt de myasthenie significant vaker aanwezig bij patiënten zonder klachten en/of symptomen ten gevolge van de tumor dan bij diegenen met tenminste één klacht of symptoom ( $P(2 \times 2) = 0,0002$ ). Waarschijnlijk is dit een gevolg van de vroege detectie van de tumoren bij patiënten met myasthenia gravis.

**Tabel 2.**

Preoperatieve klachten en symptomen bij 76 patiënten met thymustumoren.

	benigne	maligne
<b>Klachten:</b>	41	35
algemene malaise	7	8
hoesten	4	5
heesheid	0	1
dyspnoe	9	11
dysphagie	0	1
thoracale pijn a.d. zijde v.d. tumor	7	6
retrosternale pijn	7	5
pijn trekkend naar de schouder of arm	3	4
gewichtsvermindering	0	2
pijn tussen schouderbladen	3	2
<b>Symptomen:</b>		
pleuravocht	0	2
diafragma hoogstand	0	5
syndroom van Horner	0	1
vena cava superior syndroom	0	6
trommelstokvangers	0	1
tumorlocalisatie in de cervicale regio	3	0
palpabele lymfomen in de cervicale regio,		
supraclaviculair, axillair	0	3
systolische soufflé over de arteria pulmonalis	12	8

## VI.2.b Diagnostische bevindingen.

Bij 137 patiënten (75%) werd de tumor bij toeval gevonden op röntgenfoto's bij

routineonderzoekingen, terwijl slechts bij 45 patiënten (25%) de klachten en/of symptomen een reden vormden om zich onder medische behandeling te stellen. Dit is opmerkelijk, daar 42% van de patiënten klachten en/of symptomen had. Maligne tumoren werden zeer significant minder frequent bij toeval gevonden dan benigne tumoren ( $P(2 \times 2) = 10^{-6}$ ).

Patientenindeling naar toevalsbevinding en maligniteit

	maligne	benigne	totaal
geen toevalsbevinding	28	17	45
wel toevalsbevinding	28	109	137

De tumor was bij bijna alle patiënten zichtbaar op de voorachterwaartse thoraxfoto, deze werden soms aangevuld met planigrafie van het voorste mediastinum. Elf maal (6%) werd de tumor rontgenologisch niet in eerste instantie gediagnostiseerd. Bij 5 patiënten werd op de thoraxfoto geen tumor gevonden. Bij deze patiënten die myasthenia gravis hadden, bleek de tumor bij operatie een diameter te hebben van  $\frac{1}{2}$  tot 2 cm. Kalk was zichtbaar in de tumor bij 14 patiënten (8%). Bij 4 maligne tumoren in de vorm van „kalkspatten”, in de overige 10 gevallen waren de kalkdepots lineair gerangschikt.

*Thoracoscopie* en diagnostische pneumothorax werden bij 65 patiënten aangewend. In bijna alle gevallen kon een samenhang tussen tumor en thymus worden vastgesteld. Eén patient kreeg als complicatie van de thoracoscopie een haemothorax.

*Mediastinotomie* werd bij 1 patient noodzakelijk geacht voor het stellen van de diagnose. Het betrof een man van 22 jaar met een carcinoïd van de thymus. De tumor bleek niet operabel (zie tabel 25).

*Mediastinoscopie* werd bij 16 patiënten verricht. Bij 4 patiënten kon door middel van het biopsiemateriaal de diagnose histologisch worden gesteld. 10 Van de 16 patiënten hadden een benigne tumor, 6 patiënten een maligne tumor, hiervan waren er 4 inoperabel. Eén patient met een benigne tumor gelegen in het middelste  $\frac{1}{3}$  deel van het voorste mediastinum kreeg een recidief, dat zich uitbreidde tot ver in het bovenste mediastinum. De operatie was hier niet radicaal geweest. Mogelijk is er tijdens de mediastinoscopie tumorweefsel versleept.

Drie niet operabele patiënten ondergingen een *trans-thoracale tumorpunctie* en op grond van het verkregen materiaal kon een pathologisch-anatomische diagnose worden gesteld.

*Venografie* van de thymus werd slechts driemaal verricht. Bij één patient leidde het vinden van een afwijkend veneus systeem van de thymus tot de diagnose. Deze tumoren waren overigens op de thoraxfoto reeds zichtbaar.

*Selectieve scintigrafie* van de thymus werd bij 2 patiënten verricht. In beide gevallen met positief resultaat. Ook bij deze patiënten was de tumor reeds zichtbaar op de rontgenfoto.

*Pneumomediastinografie* werd bij 10 patiënten als aanvullend onderzoek aangewend.

Bij 30 patiënten bij wie myasthenie preoperatief aanwezig was, werd het serum op de aanwezigheid van *antilichamen tegen dwarsgestreept spierweefsel* onderzocht. In al deze gevallen kon de aanwezigheid van dergelijke antilichamen in het serum worden vastgesteld. Bij 5 van de patiënten was dit het enige aanknopingspunt voor de vermoedelijke diagnose thymustumor, daar de tumor röntgenologisch niet zichtbaar was. Het betrof hier tumoren met een doorsnede van ½ tot 2 cm.

**Samenvattend** kon de diagnose thymustumor preoperatief bij 133 patiënten (73%) met vrij grote zekerheid worden gesteld. Bij de overige patiënten luidde de diagnose veelal: vermoedelijk tumor uitgaande van de thymus of mediastinale tumor. De meest aangewende diagnostische hulpmiddelen waren voorachterwaartse en dwarse thoraxfoto's, planigrafie van het mediastinum anterius, thoracoscopie, bronchoscopie, angiografie en bij patiënten met myasthenia gravis het onderzoek naar de aanwezigheid van antilichamen tegen dwarsgestreept spierweefsel.

In tabel 3 wordt een indeling gegeven van de gediagnostiseerde thymustumoren en de geassocieerde syndromen.

### **Tabel 3.**

Indeling van 182 thymustumoren.

Benigne tumoren (126):	<ul style="list-style-type: none"><li>– zonder myasthenie of syndromen (92)</li><li>– myasthenie preoperatief aanwezig (24)</li><li>– myasthenie postoperatief ontstaan (5)</li><li>– ander syndroom preoperatief aanwezig (3)</li><li>– ander syndroom postoperatief ontstaan (2)</li></ul>
Maligne tumoren (56):	<ul style="list-style-type: none"><li>– zonder myasthenie of ander syndromen (36)</li><li>– myasthenie preoperatief aanwezig (12)</li><li>– myasthenie postoperatief ontstaan (1)</li><li>– ander syndroom preoperatief aanwezig (5)</li><li>– ander syndroom postoperatief ontstaan (2)</li></ul>

## **VI.3. Een overzicht van de patiëntensamenstelling.**

De maligne tumoren kwamen in 78% bij mannen voor tussen het 40e en 69e levensjaar en in 86% bij vrouwen tussen het 40e en 69e levensjaar. Tussen het 40e en 69e levensjaar kwamen benigne tumoren bij mannen voor in 66% der gevallen en bij vrouwen in 70%. Maligne tumoren kwamen bij vrouwen dus iets frequenter voor tussen het 40e en 69e levensjaar dan bij mannen. Dit verschil is echter niet significant ( $P(2 \times 2) = 0,64$ ). Hoewel op oudere leeftijd er wat meer maligne dan benigne tumoren voorkomen, is dit verschil evenmin significant ( $PW = 0,10$ ) (zie tabel 4 en 5). Eveneens kon geen significante relatie worden vastgesteld tussen leeftijd en geslacht enerzijds en anderzijds het histologische type van de tumor en het ontstaan van een postoperatief syndroom en/of recidief.

**Tabel 4.**

De verdeling van benigne tumoren naar leeftijd en geslacht.

De verdeling van maligne tumoren naar leeftijd en geslacht.

Jaren	Mannen Aantal patiënten	Vrouwen Aantal patiënten	Mannen Aantal patiënten	Vrouwen Aantal patiënten
1-9	1	1	0	0
10-19	3	5	0	1
20-29	8	2	3	1
30-39	8	8	2	1
40-49	15	11	7	8
50-59	21	15	10	6
60-69	10	13	4	11
70-79	4	1	1	1
	70	56	27	29
Totaal 182 patiënten				

**Tabel 5.**

De indeling van thymustumoren naar leeftijd en naar maligniteit en benigniteit ten tijde van de opname.

	benigne	maligne
1-9	2	0
10-19	8	1
20-29	10	4
30-39	16	3
40-49	26	15
50-59	36	16
60-69	23	15
70-79	5	2
	126	56

De indeling van thymustumoren naar geslacht en naar maligniteit en benigniteit.

	benigne	maligne
Mannen	70	27
Vrouwen	56	29
	126	56

## VI.4. De localisatie van de thymustumoren

### VI.4.a De localisatie van de thymustumoren in de thorax.

Drie thymustumoren waren gelocaliseerd in de cervicale regio (zie tabel 18a). In het schema van tabel 6 is het mediastinum anterius wat betreft zowel het horizontale als het verticale vlak in 3 compartimenten verdeeld. We onderscheiden aldus een bovenst, middelst en onderst horizontaal compartiment en een linker, mediaan en rechter verticaal compartiment.

**Tabel 6.**

Localisatie van 179 thymustumoren in het mediastinum anterius.

rechts					
35	19,5%	28	15,6%	22,3%	40
33	18,4%	7	3,9%	16,9%	29
6	3,3%	0	0,5%		1

De caudale begrenzing van het bovenste  $\frac{1}{3}$  van het mediastinum anterius bevindt zich ter hoogte van de onderzijde van de 3e rib. De caudale begrenzing van het middelste  $\frac{1}{3}$  van het mediastinum anterius is een horizontaal vlak lopend door de 4e intercostaal ruimte (Corning, 1914; Pernkopff, 1963; Töndury, 1965). De laterale begrenzing wordt aangegeven door de gestippelde verticale lijnen. De tumoren waren voornamelijk gelocaliseerd in bovenste (57,5%) en middelste (38,5%)  $\frac{1}{3}$  van het mediastinum anterius en slechts zelden in het onderste  $\frac{1}{3}$  deel (3,9%). 19,5% Van de tumoren lag in het mediane compartiment. Drie tumoren waren in de cervicale regio gelocaliseerd.

De links en rechts verdeling verschilt niet significant.

Het percentage dat in het bovenste  $\frac{1}{3}$  deel van het mediastinum anterius lag (57,5%) bleek hoger dan dat uit de publicaties van Levasseur (1971) en Rosai (1974), doch meer in overeenstemming met de bevindingen van Mary (1974). Mogelijk wordt het verschil mede bepaald door de vroege detectie van de tumoren in de eigen serie en door het feit dat in de literatuur de indelingen van het mediastinum anterius verschillen (Töndury, 1965; Riemer, 1972; Thies, 1972; Wilputte, 1974).

#### VI.4.b De localisatie van de thymustumoren in de thymus

Tabel 7 toont de localisatie van de tumoren in de thymus 29,8% Van de tumoren lag centraal in de thymus en breidde zich uit in beide kwabben De overige tumoren lagen bijna even vaak in de linker als in de rechter kwab 16% Van de tumoren breidde zich uit in bijna de gehele linker of rechter kwab en bij 54,1% bleef het tumorweefsel beperkt tot slechts één deel van een kwab

**Tabel 7.**

De verdeling van 181 thymustumoren naar localisatie in de thymus

	deel van kwab	hele kwab	beide kwabben
linker kwab	44 24,3%	17 9,3%	0
centraal (in beide kwabben)	0	0	54 29,8%
rechter kwab	54 29,8%	12 6,6%	0

#### VI 4.c De relatie tussen histologisch type van de tumor en de localisatie in de thymus

Wat het meest opvalt is dat cysten, thymolipomen en carcinoïden vaak centraal in de thymus zijn gelegen en dat een hele kwab bij het proces is betrokken (tabel 9).

Bij de thymomen van het lymfocytair type is dit echter relatief weinig het geval (tabel 8). Er is hier geen noemenswaardig verschil wat betreft localisatie in linker of rechter kwab. In tabel 8 worden de tumoren verdeeld naar benigniteit, maligniteit, histologie en localisatie in de thymus.

Bij de benigne tumoren lopen de localisaties voor wat betreft de uitbreiding in beide kwabben, zowel bij de lymfocytair, en epitheliale als bij de thymomen van het gemengde type weinig uiteen.

Bij de maligne gezwellen blijken de epitheliale en gemengde typen zich meer in beide kwabben uit te breiden dan bij de benigne tumoren.

### VI.5 Betekenis van de histologie.

In dit onderzoek wordt onder maligne verstaan: infiltratie en doorbraak van het thymuskapsel al of niet gepaard gaande met doorgroei in de aangrenzende weefselstructuren. Er is ondermeer getracht na te gaan of er relatie bestaat tussen enerzijds de histologie en anderzijds de verkleving met omgevende weefsels, infiltratieve groei en tumorrecidief. Verkleving van de tumor met omgevende weefsels en groei in het



kapsel komen duidelijk het meest voor bij de overwegende epitheliale en gemengde tumoren ( $P(2 \times 2) = 0,0023$ ).

**Tabel 8.**

De localisatie van histologische type van benigne tumoren in de thymus.

Localisatie in de thymus	lymfocytair	epitheliaal	gemengd
deel van linker of rechter kwab	19 (59%)	22 (61%)	20 (69%)
de hele linker of rechter kwab	7 (22%)	6 (17%)	4 (14%)
centraal (in beide kwabben)	6 (19%)	8 (22%)	5 (17%)
totaal	32 (100%)	36 (100%)	29 (100%)

De localisatie van histologische typen van maligne tumoren in de thymus.

Localisatie in de thymus	lymfocytair	epitheliaal	gemengd
deel van linker of rechter kwab	4 (80%)	16 (51%)	7 (44%)
de hele linker of rechter kwab	1 (20%)	3 (10%)	3 (19%)
centraal (in beide kwabben)	0 ( 0%)	12 (39%)	6 (37%)
totaal	5 (100%)	31 (100%)	16 (100%)

**Tabel 9.**

De localisatie van tumoren in de thymus.

	cysten	thymolipomen	carcinoiden
deel van een kwab	8 (50%)	2 (28,5%)	
hele kwab	2 (12,5%)	3 (42,8%)	1 (33,3%)
centraal	6 (37,5%)	2 (28,5%)	2 (66,6%)
totaal	16 (100%)	7 (100%)	3 (100%)

### VI.5.a De histologie; maligniteit en benigniteit.

Een overzicht van het verband tussen histologisch type en maligniteit wordt gegeven in tabel 10. In deze tabel zijn de tumoren verder uitgesplitst naar operabiliteit. Het carcinoid en thymomen met meer dan één dominant beeld kwamen te weinig voor om hun relatie tot maligniteit in beschouwing te kunnen nemen.

Indien de lymfocyttaire, overwegend epitheliale en gemengde tumoren onderling vergeleken worden, blijkt er een zeer significant verband tussen histologisch type en maligniteit ( $P(2 \times 5) = < 10^{-4}$ ).

Bij de overwegend epitheliale tumoren van het niet spoelcellige type (61%) en bij de gemengde tumoren van het niet spoelcellige type (48%) wordt een hoog percentage maligne tumoren gevonden en bij de overwegend lymfocytare (14%) en gemengde tumoren van het spoelcellige type (17%) een laag percentage. Voorts blijkt dat de epitheliale tumoren (48%) en de gemengde tumoren (38%) van het niet spoelcellige type vaker inoperabel zijn. Bij de overwegend lymfocytare tumoren en de gemengde tumoren van het spoelcellige type komt inoperabiliteit naar verhouding minder frequent voor, namelijk slechts bij 1 op de 8 tumoren (13%).

**Tabel 10.**

Het verband tussen het histologisch type van de tumor en maligniteit

Celtype	Benigne		Maligne operabel		Maligne inoperabel		Totaal
	aantal	%	aantal	%	aantal	%	
Lymfocytair	32	(25,4)	5	(14,7)	0		37 (20,3)
niet spoelcellig	15	(11,9)	12	(35,3)	11	(50,0)	38 (20,9)
Epitheliaal							
spoelcellig	21	(16,7)	6	(17,6)	2	(9,1)	29 (15,9)
niet spoelcellig	14	(11,1)	8	(23,5)	5	(22,7)	27 (14,8)
Gemengd							
spoelcellig	15	(11,9)	2	(5,9)	1	(4,5)	18 (9,9)
Meer dan 1							
dominant beeld	4	(3,2)	0		2	(9,1)	6 (3,9)
Carcinoid	1	(0,8)	1	(2,9)	1	(4,5)	3 (1,6)
Thymolipomen/cysten + cysteus thymoom in de hals	24	(19,0)					24 (13,2)
Totaal	126	(69,2)	34	(18,7)	22	(12,1)	182 (100)

Tabel 11 geeft een overzicht van de klinische en histologische typering van de tumoren. Vijf cysteuze thymomen waren aanwezig, waarvan 2 van het lymfocytare type, 2 van het gemengde niet spoelcellige type en 1 van het overwegend epitheliale niet spoelcellige type. Deze laatste was gelocaliseerd in de cervicale regio.

Bij de klinisch benige tumoren werd 5 x kapseldoorgroei vastgesteld (zie tabel 11). Het betrof hier 3 overwegend epitheliale tumoren (2 niet spoelcellig en 1 wel spoelcellig) en 2 tumoren van het gemengde spoelcellige type, deze kregen tumorrecidief.

Deze bevindingen wijzen op de relativiteit van de diagnose klinisch benigne Kapseldoorgroei is door de chirurg vaak niet waarneembaar. Bij 15 patienten met tumoren van het overwegend epitheliale niet spoelcellige type bestond er kapsel-ingroei, doch geen kapseldoorbraak. Hoewel slechts één van deze 15 patienten werd nabestraald, trad er bij geen van deze patienten tumorrecidief op. Tevens blijkt bij kapseldoorgroei significant meer tumorrecidief op te treden dan indien er geen kapseldoorgroei is ( $P(2 \times 2) 10^{-6}$ ). Indien er dus nog geen kapseldoorbraak is, kan met

een radicale thymo-thymectomy worden volstaan en kunnen we de tumor klinisch nog kwalificeren als benigne.

**Tabel 11.**  
De klinische en histologische verdeling naar benigniteit en maligniteit van 182 thymustumoren

	Lymfocytair thymoom	overwegend epitheliaal thymoom	gemengd thymoom	Thymoom meer dan 1 dominant beeld	carcinoïd	cysten	Thymo- lipomen	cysteus thymoom hals
Klin. ben/hist. ben	32 <sup>3)</sup>	33	29 <sup>1)</sup>	4		16	7	
Klin. ben/hist. mal.		6 <sup>2)</sup>	2 <sup>4)</sup>		1			1 <sup>5)</sup>
Klin. mal/hist. ben.	4	16	10	2	1			
Klin. mal/hist. mal.	1	12	4		1			
Totaal	37	67	45	6	3	16	7	1

- <sup>1)</sup> 2 tumoren vertoonden kapseldoorgroei
- <sup>2)</sup> 3 tumoren vertoonden kapseldoorgroei
- <sup>3)</sup> Het betrof 2 cysteuze thymomen
- <sup>4)</sup> Het betrof 2 cysteuze thymomen van het gemengde niet-spoelcellige type
- <sup>5)</sup> Cysteus thymoom van het overwegend epitheliale niet-spoelcellige type gelocaliseerd in de cervicale regio.

### VI.5. b De histologie en het voorkomen van recidieven.

Indien het histologisch type van de niet radicaal geopereerde tumoren vergeleken wordt met dat van het recidief, dan komen duidelijk meer recidieven voor bij de niet spoelcellige epitheliale tumoren. Er is een significante relatie tussen het optreden van een recidief en het histologisch type van de oorspronkelijke tumor ( $P(2 \times 2) = 0,035$ ) (Tabel 12).

**Tabel 12.**  
Het verband tussen het histologisch type van de niet radicaal geopereerde tumoren en het ontstaan van recidieven.

Histologische type	recidieven		totaal aantal
	geen	wel	
Lymfocytair	6	4	10
Epitheliaal/niet spoelcellig	2	8	10
Epitheliaal/spoelcellig	7	1	8
Gemengd en meer dan 1 dominant beeld	6	2	8
Carcinoïd		1	1
Totaal	21	16	37

### VI.5.c De histologie, grootte en gewicht van de tumoren

Het blijkt dat er geen significant verschil aanwezig is tussen het gewicht (tabel 13) van maligne en benigne tumoren ( $PW = 0,42$ ). Evenmin is er bij maligne en benigne tumoren een duidelijk verschil wat betreft histologisch type en gewicht. De hoogste gewichten komen voor bij de thymo-lipomen. De kleinste tumor was een lymfocytair thymoom met een doorsnede van  $\frac{1}{2}$  cm en de grootste tumor was een thymoom van het gemengde niet spoelcellige type met een doorsnede van 30 cm. Het grootste gewicht (1800 gram) van alle tumoren had een thymolipoom met een doorsnede van 23 cm. Dit lag in het middelste  $\frac{1}{3}$  deel van het rechter compartiment van het mediastinum anterius. De patient had geen noemenswaardige klachten en de tumor werd bij toeval gevonden bij routine controle op het consultatiebureau.

**Tabel 13.**

Indeling tumoren naar gewicht

	benigne	maligne	totaal
<50 g	27	4	31
50- 99 g	17	3	20
100-199 g	16	5	21
200-499 g	18	8	26
500-999 g	4	3	7
$\geq 1000$ g	2		2
onbekend	42	33	75
Totaal	126	56	182

### VI.5 d De histologie en het voorkomen van thoracale en perifere metastasen

In totaal werden bij 26 tumoren thoracale metastasen gevonden (zie tabel 14). Bij 7 tumoren kwamen de metastasen zowel in de thorax als elders voor. Eenmaal werden levermetastasen, ribmetastasen en een metastase in de humeruskop gevonden bij een epitheliale tumor van het niet spoelcellige type. Voorts kwamen bij 3 patienten met dit type tumor metastasen in de supraclaviculaire en axillaire lymfklieren voor. Bij 1 cervicaal gelocaliseerd cysteus thymoom van het epitheliale niet spoelcellige type kwamen metastasen voor in de regionale lymfklieren.

De meeste metastasen werden gevonden bij de epitheliale tumoren en de gemengde tumoren van het niet spoelcellige type.

Perifere metastasen in thoracolumbale wervelkolom, bekken, ribben, beenmerg,

hersen en, abdominale lymfklieren, lever en schildklier waren aanwezig bij 2 patiënten (nr. 43 en nr. 182, zie tabel 28) met een carcinoïd van de thymus.

**Tabel 14.**

De localisatie van metastasen van 30 thymustumoren

Localisatie	aantal gevallen
Cervicale lymfklieren	1
Thoracale lymfklieren	2
Supraclaviculaire en	
Axillaire lymfklieren	3
Intrathoracaal en pleura	26
Bekken	1
Beenmerg	1
Thoraco-lumbale wervelkolom	1
Schildklier	1
Para-aortale lymfklieren	1
Ribben	2
Humeruskop	1
Hersen en	1
Lever	2

## VI.6. Myasthenia gravis.

Als indeling om de ernst van de myasthenia gravis aan te geven wordt in dit onderzoek de internationale classificatie van Osserman (1958) gebruikt. In deze classificatie worden de patiënten ingedeeld in vier groepen:

1. Patiënten met uitsluitend oogverschijnselen;
- 2a. Patiënten met oogverschijnselen en een geringe algemene myasthenie;
- 2b. Patiënten met oogverschijnselen met een matig ernstige myasthenie en geringe bulbaire verschijnselen,
3. Patiënten met acute ernstige algemene myasthenie met ernstige bulbaire verschijnselen,
4. Patiënten met acute ernstige algemene myasthenie met ernstige bulbaire verschijnselen, ontstaan uit groep 1 of 2a of 2b.

Bij 36 patiënten (20%) (zie tabel 3) met myasthenia gravis, (15 mannen, 21 vrouwen) was een thymoom aanwezig en bij 6 patiënten (3,3%) ontstond de myasthenia gravis postoperatief: bij 2 patiënten (nrs. 44 en 161) na één jaar, bij 1 patiënt (nr. 79) na twee jaar, bij 2 patiënten (nrs. 147 en 152) na zes jaar en bij 1 patiënt (nr. 33) zeven jaar na de operatie (zie tabel 15).

**Tabel 15.**

Patienten met myasthenie, postoperatief ontstaan, die niet radicaal werden geopereerd.

Pat. nrs.	geslacht	leeftijd	histologisch type	syndroom	aanwezigheid van het syndroom in jaren nadat de tumor werd ontdekt	recidief tumor	beloop
<b>benigne tumoren.</b>							
33	m	30	lymfocytair	myasthenie	7 jaar	+	in leven
44	m	50	lymfocytair	myasthenie	1 jaar		in leven
147	m	16	gemengd/niet spoelcellig	myasthenie	6 jaar		overleden tgv myasthenie in leven
152	m	55	meer dan 1 dominant beeld	myasthenie	6 jaar		
161	v	70	gemengd/niet spoelcellig	myasthenie	1 jaar		in leven
<b>maligne tumoren</b>							
79	v	52	epitheliaal/niet spoelcellig	myasthenie	2 jaar	+	overleden tgv tumorrecidief

Eén patiënt (nr. 147) uit deze groep overleed ten gevolge van de myasthenie en bij slechts één patiënt (nr. 33) verergerde de myasthenie niet in de loop der tijd. Bij deze groep patiënten werd alleen de tumor geëxstirpeerd en bleef thymusweefsel achter. Ze werden derhalve niet radicaal geopereerd. Twee patiënten (nrs. 33 en 79) kregen een tumorrecidief resp. 8 en 2 jaar na de operatie. Behalve patient nr. 33 onderging geen van deze patiënten een reëxploratie om het resterend thymusweefsel en/of tumorweefsel te reseceren. Patiënt nr. 33 kreeg een re-operatie voor het recidief en werd nabestraald en is nu nog in leven.

Patiënt nr. 79 overleed ten gevolge van tumorrecidief (zie tabel 15).

Bij niet radicaal geopereerde patiënten die niet nabestraald werden kwam post-operatief significant meer myasthenie voor dan bij niet radicaal geopereerde patiënten die wel nabestraling kregen ( $P(2 \times 2) = 0,0001$ ).

#### *VI.6.a De histologie en de ernst van de myasthenie.*

De meeste tumoren bij de myasthenie patiënten waren van het gemengde niet-spoelcellige type. Deze gemengde tumoren werden meer aangetroffen bij patiënten met een ernstige myasthenie (groep 3 en 4, Osserman). Bij patiënten met een lichtere vorm van myasthenie kwam echter vaker een tumor van het overwegend epitheliale niet spoelcellige type voor.

Eén patiënt (nr. 146), een man van 58 jaar met een lichte vorm van myasthenie (type 1, Osserman), had een thymolipoom. Tot op heden is de combinatie myasthenie-thymolipoom niet eerder beschreven volgens (Rosai, 1976) en in de door ons verrichte literatuurstudie ook niet gevonden.

Er is geen duidelijke relatie tussen de ernst van de myasthenie en de maligniteit of benigniteit van de tumor waargenomen ( $PW = 0,63$ ). In tegenstelling tot de bevinding

van Genkins (1975) (Zie hoofdstuk IV.5.), werd bij de patienten bij wie de myasthenie langer dan 1 jaar bestond, niet vaker een maligne tumor gevonden dan bij degenen, die minder dan 1 jaar myasthenie hadden ( $P(2 \times 2) = 0,1$ ).

Bij 28 van de 36 patienten (78%) was de myasthenie korter dan 1 jaar voor de operatie aanwezig. Daarom kon niet worden nagegaan of er eventueel een verband bestond tussen postoperatief beloop van de myasthenie en de tijd dat de myasthenie preoperatief aanwezig was (zie hoofdstuk IV.4.).

#### *VI 6. b De kiemcentra*

Bij patienten met een ernstige myasthenie (het betrof hier slechts 25 patienten) was het aantal kiemcentra in het niet-tumoreus veranderde thymusweefsel niet duidelijk hoger dan bij patienten met een lichtere vorm van myasthenie (Rangcorrelatietoets van Spearman  $P = 0,57$ ).

#### *VI.6 c De remissies van de myasthenie.*

In de groep patienten met een lichte tot matig ernstige vorm van myasthenie (groep 2A en 2B, Osserman) kwamen meer remissies en verbeteringen voor dan bij patienten met een ernstige myasthenie (groep 3 en 4, Osserman) ( $P(2 \times 2) = 0,0036$ ). De inoperabele patienten werden in deze groep buiten beschouwing gelaten. Van de overigen kregen 8 patienten (25%) remissie, verbeterden 6 patienten (19%), verbeterde noch verslechterde de myasthenie bij 5 patienten (16%) en verslechterde de myasthenie bij 13 patienten (41%). Tussen het beloop van de myasthenie en het geslacht van de patient bestond geen correlatie.

#### *VI.6. d Het postoperatieve beloop.*

Vier patienten met een ernstige myasthenie (groep 3 en 4, Osserman) kregen een myasthenie crises in de vroege postoperatieve periode, ten gevolge waarvan zij

**Tabel 16.** De indeling volgens Osserman

Myasthenie	Nabeademd	
	met	wel
1	1	0
2A	3	2
2B	3	6
3	2	7
4	0	8
Totaal	9	23

overleden. 23 Patienten met myasthenie werden nabeademd, waarvan 8 langer dan één week (zie tabel 16)

De patienten die nabeademd werden, hadden een ernstiger myasthenie dan de patienten die geen nabeademing nodig hadden (PW = 0,03)

## VI.7 De chirurgische therapie.

De meest gebruikte toegangsweg was de antero-laterale thoracotomie (82 patienten) in frequentie gevolgd door mediane sternotomie (73 patienten) en postero-laterale thoracotomie (22 patienten) (zie tabel 17)

**Tabel 17.** Patienten ingedeeld naar thoracale incisies

1	Mediane sternotomie	73
2	Antero-laterale thoracotomie	82
3	Postero laterale thoracotomie	22
		<hr/> 177

Bij 177 patienten werd een sternotomie resp. een laterale thoracotomie verricht. Bij vier patienten die een recidief tumor kregen, volgde 5 maal een re-operatie. Tweemaal werd de tumor bij obductie gevonden en 3 maal bevond de tumor zich in de cervicale regio.

Bij 3 patienten werd volstaan met een transthoracale punctie, bij 1 patient met een mediastinoscopie. Ook werd eenmaal een mediastinotomie verricht.

De 22 patienten die een tumorexstirpatie door middel van een postero-laterale thoracotomie ondergingen, werden niet radicaal geopereerd. Zeven patienten van deze groep (31,8%) kregen tumorrecidief.

Bij 3 patienten werd een cervicale incisie toegepast, tweemaal wegens een tumorlocalisatie in de hals en eenmaal wegens een vermoedelijke schildkliertumor (zie tabel 18a).

**Tabel 18a.**

Patienten met een in de cervicale regio gelegen thymustumor

pat nr	geslacht	leeftijd	tumor type	benigne/ maligne	localisatie
100	v	4 jr	cyste	b	cervicaal re, samenhang met de rechter thymushoorn
97	m	56 jr	epitheliaal/ niet spoelcellig	b	cervicaal li., geen samenhang met de thymus
110	v	24 jr	epitheliaal/ spoelcellig	b	mediaan tussen de onderpolen van de schildklier, uitgaande van de rechter thymushoorn



Bij 2 van deze patiënten, een meisje van 4 jaar (pat. nr. 100) met een thymuscyste rechts, uitgaande van de rechter thymushoorn en een man van 56 jaar (pat. nr. 97) met een cysteus thymoom links, lagen de tumoren ongeveer 5 cm craniaal van de bovenpool van de schildklier, ventraal van de musculus sternocleidomastoideus. Bij de derde patiënt (nr. 110) een vrouw van 24 jaar, ging het thymoom uit van de rechter thymushoorn en lag deze tussen de beide onderpolen van de schildklier.

#### *VI. 7. a De complicaties.*

Na de thoracale ingreep kregen 21 patiënten (12%) complicaties, zie tabel 18

**Tabel 18.**

Nabloeding en re-thoracotomie	1
Beschadiging van de nervus phrenicus	2
Longembolie	3
Atelectase en bronchopneumonieën	14
	<hr/> 20

De nervus phrenicus werd bij 10 patiënten, waarvan drie myasthenie hadden, opgeofferd vanwege de betrokkenheid bij het tumorproces.

#### *VI. 7. b De uitgebreidheid van de resecties.*

Wat betreft de uitgebreidheid van de resecties bij de 34 resectabele patiënten met maligne tumoren geeft onderstaande tabel (18b) een overzicht van de weefselstructuren, die bij het tumorproces waren betrokken en met de tumor „en block” werden geresecteerd.

**Tabel 18b.**

	Aantal
pneumonectomie	2
longkwab	4
pleura	15
pericard	15
nervus phrenicus	10
nervus recurrens	1
diafragma partieel	2
lymfklieren thoracaal	2

Bij 16 benigne tumoren werd pleura of pericard samen met de tumor geresecteerd, omdat de tumor zodanig met de omgevende weefselstructuren was verkleefd, dat aan de benigniteit werd getwijfeld.

Indien de grote vaten bij het tumorproces waren betrokken, werd de tumor als niet resectabel beschouwd.

# VI. 7. c De tijd dat de tumor aanwezig was, voordat de P A diagnose werd verkregen

De tijd dat de tumor aanwezig was, voordat een pathologisch anatomische diagnose werd verkregen, was als volgt (zie tabel 19)

In 16 gevallen was de tumor van 1 tot 20 jaar aanwezig, voordat invasieve groei aanleiding gaf tot verdere klinische diagnostiek en therapie.

Bij 4 patiënten bleek bij retrospectief onderzoek de tumor op eerder gemaakte röntgenfoto's al zichtbaar

Eén patiënt (nr. 121) een man van 26 jaar, onttrok zich 2 jaar aan verdere controle.

Intussen had de tumor zich zodanig uitgebreid, dat chirurgische therapie niet meer mogelijk was.

In alle andere gevallen was op de röntgenopnames van de thorax in het mediastinum anterieus een ronde schijnbaar goed omkapselde tumor zichtbaar en werd tot observatie van de tumor besloten. Toename van de grootte en het optreden van infiltratieve groei waren de redenen voor verdere diagnostiek en therapie. Tabel 19 geeft een overzicht van de periode dat de tumoren aanwezig waren, voordat tot operatie of biopsie besloten werd.

**Tabel 19.**

pat nrs	ge- slacht	leef- tijd	tijd vóór operatie of biopsie	ben/mal ten tijde van operatie of biopsie	M G	inope- rabel	beloop
81	v	62	20 j	m		x	dood tgv tumor
84	m	26	3 j	m			dood tgv tumor
121	m	26	2 j	m		x	dood tgv tumor
126	m	50	2 j	m		x	dood tgv tumor
130	v	50	2 j.	m		x	dood tgv tumor
136	v	59	10 j	m	+	x	dood tgv tumor
140	m	41	7 j	m	+	x	dood tgv tumor
179	m	54	4 j	m		x	dood tgv tumor
5	m	26	6 j	b			in leven
19	m	49	2 j	b			in leven
36	m	69	4 j	b			in leven
82	v	55	4 j	b			in leven
83	m	45	4 j	b			in leven
91	m	50	3 j	b			in leven
152	m	53	5 j	b	+		in leven, myasthenie verergerd
176	v	60	7 j	b			dood tgv cardiorespiratoire problematiek

Van de 16 patienten overleden er 8 aan de directe gevolgen van de tumor. De 6 patienten die nog in leven zijn, hadden allen een benigne tumor. Bij 7 patienten (44%) was het tumorproces van dien aard, dat geen chirurgische therapie meer mogelijk was, ze overleden allen aan de directe gevolgen van de tumor. Patient nr. 84, een man van 26 jaar, kreeg één jaar na de operatie een tumorrecidief dat tot de dood leidde.

Uit tabel 19 blijkt dat tumoren die aanvankelijk benigne leken, ook na zeer lange tijd, (10 en 20 jaar) opeens infiltratief kunnen worden. Een afwachtend beleid moet derhalve ten sterkste ontraden worden.

#### *VI.7.d De gevolgen van een niet radicaal geopereerde tumor*

De gevolgen van een niet radicaal geopereerde tumor kunnen zijn:

*A. tumorrecidief*

*B. postoperatief ontstaan van een geassocieerd syndroom*

*C. de verergering van een reeds preoperatief aanwezige myasthenie.*

In totaal werden 39 patienten; 24 met een benigne tumor en 15 met een maligne tumor niet radicaal geopereerd (Inoperabele tumoren uitgezonderd) Zie tabel 20.

**Tabel 20.**

De gevolgen van de niet radicale chirurgie

Niet radicaal geopereerd	aantal pat	aantal rec	%
Benigne tumor	24	6	25
Maligne tumor	15	9	60
Radicaal geopereerde maligne tumor	19	1	5,3

Van deze 39 niet radicaal geopereerde patienten kregen er 15 (38%) een tumorrecidief, respectievelijk 6 patienten (25%) met een benigne en 9 (60%) met een maligne tumor. Slechts één patient (nr. 182) kreeg ondanks radicale chirurgie met adequate postoperatieve radiotherapie, een recidief van een carcinoïd van de thymus (5,3%). (zie tabel 21). Tabel 21 geeft het aantal en het tijdsinterval weer van het ontstaan van de recidieven bij 15 niet radicaal geopereerde patienten en bij 1 wel radicaal geopereerde patient.

#### *VI.7.d. A. Tumorrecidief*

Het totaal aantal recidieven onder 158 operabele patienten bedroeg 16 (10%) zie tabel 20, 21 en 22).

**Tabel 21.**

Pat nrs	geslacht	leeftijd	ben/mal	recidief aantal jaren na de operatie
9	m	34	+	4
33	m	30	+	8 x
62	v	47	+	2 x
85	m	26	+	6
97	m	56	+	2 x
113	m	34	+	10 18 xx
77	m	48	+	7
79	v	52	+	2
84	m	26	+	1
111	v	41	+	1
126	m	50	+	4
127	v	52	+	4
132	m	55	+	2
138	m	44	+	8
142	v	40	+	6
182	m	21	+	2 *

x = patient werd eenmaal gereopereerd

xx = patient werd tweemaal gereopereerd

\* = patient werd radicaal geopereerd

De meeste recidieven, 15, (38%) kwamen, voor bij de 39 niet radicaal geopereerde patienten. Eén patient, die radicaal werd geopereerd, kreeg na 2 jaar toch een recidief. Uit tabel 21 blijkt dat de recidieven van 1 tot 18 jaar na de eerste operatie ontstonden. In de groep van recidieven komen de epitheliale tumoren (56%) het meest frequent voor, gevolgd door de lymfocytare tumoren (25%) en de gemengde tumoren (12%) (Tabel 22).

**Tabel. 22.**

Indeling van recidieven naar histologisch type

Tumor, histologisch type	Maligne	Benigne	Totaal	%
Lymfocytair		4	4	25
Epitheliaal	7 niet spoelcellig	2 niet spoelcellig	9	56
Gemengd	2 niet spoelcellig		2	12
Carcinoid	1		1	6
			<hr/> 16	

Bij 2 patienten waarbij „spilling” van tumorweefsel tijdens de operatie plaatsvond, ontstond een recidief na 2 jaar (pat nrs. 62 en 97, zie tabel 23).

Bij de 10 patienten die een maligne tumor hadden en een recidief kregen, werd van chirurgische therapie afgezien vanwege de uitgebreidheid en de localisatie. De behandeling bestond bij hen uit radiotherapie al dan niet aangevuld met cystostatica. Slechts 1 patiente, een vrouw van 40 jaar, waarbij een thymoom van het gemengde met spoelcellige type werd verwijderd, is nu 1 jaar nadat het recidief werd ontdekt nog in leven. De overige 9 patienten overleden gemiddeld 2 jaar nadat het recidief was gediagnostiseerd.

Van de 6 patienten die een benigne tumor hadden en een recidief kregen, ondergingen 4 een re-operatie (nrs. 33, 62, 97 en 113, zie Tabel 21). Bij 3 patienten kon bij re-operatie het recidief radicaal en met succes worden geresecteerd (pat. nrs. 33, 62 en 97). Ze zijn in leven en vrij van tumorrecidief, na resp. 3, 12 en 2 jaar.

Eén patient van deze groep (nr. 113, zie Tabel 21), een man van 34 jaar overleed ondanks de chirurgische therapie. Bij deze patient werd bij routineonderzoek bij toeval een ronde, goed omkapselde tumor links in het mediastinum anterius superius gevonden.

Bij thoracoscopie bleek de tumor van de thymus uit te gaan. Door middel van een laterale linker thoracotomie werd alleen de tumor geëxstirpeerd; het was een lymfocytair thymoom, histologisch benigne. De patient werd niet nabestraald. Tien jaar later klaagde hij over prikkelhoest, een drukkend gevoel achter het sternum en dyspnoe. Op de thoraxfoto was een recidief tumor in het bovenste deel van het linker mediastinum anterius en een hoogstand van het linker diafragma zichtbaar. Verdere diagnostiek toonde tumorgroei aan in de lingula van de linker bovenkwab. Via een linker postero-laterale thoracotomie kon de recidief tumor met de lingula en de verder nog bij het tumorproces betrokken pericard en linker nervus phrenicus worden geresecteerd. Het betrof hier een recidief thymoom eveneens van het lymfocytair type, histologisch benigne. Ook nu vond geen nabestraaling plaats. Acht jaar na deze ingreep openbaarde zich wederom een recidief. Tijdens de operatie bleek toen geen resectie meer mogelijk. Deze tumor was een recidief van het epitheliale niet spoelcellige type, histologisch benigne. Patient werd nabestraald met 5500 RAD en overleed 4 jaar later, in cachectische toestand, dus 22 jaar na de eerste operatie.

Twee patienten (nrs. 9 en 85 zie tabel 21) uit de groep van benigne tumoren met recidieven kregen geen reexploratie. Patient nr. 9 had een thymoom van het overwegend epitheliale niet spoelcellige type. Via een rechter postero-laterale thoracotomie werd de tumor geëxstirpeerd. Het recidief manifesteerde zich 4 jaar later, maar er vond geen verdere therapie plaats. Hij overleed 1 jaar later aan de gevolgen van het recidief.

Bij patient nr. 85, een man van 26 jaar, werd middels een rechter postero-laterale thoracotomie een cysteus thymoom van het gemengde niet spoelcellige type geëxstirpeerd. Zes jaar later ontdekte men een recidief tumor ter hoogte van de rechter hilus. Het recidief werd radiotherapeutisch behandeld met 6000 RAD. Acht jaar later openbaarde zich wederom een recidief in de rechter hilus waarvoor hij weer radiotherapie kreeg. Tot op heden is patient in leven.

Een recidief thymoom kan van een ander histologisch type zijn dan de oorspronkelijke tumor (zie hoofdstuk recidieven V.4.a.4). Dit namen wij waar bij 2 patiënten met een benigne thymoom, nl. bij de reeds beschreven patiënt nr. 113 en verder bij patiënte nr. 62, een vrouw van 47 jaar (Tabel 23). Bij beiden was de oorspronkelijke tumor een lymfocytair thymoom en was het recidief resp. van het overwegend epitheliale niet spoelcellige type en het gemengde niet spoelcellige type. Bij patiënte nr. 62, werd bij routine-onderzoek op de röntgenopnames rechts een gelobde goed omkapselde tumor in het mediastinum anterius superius gezien. Aanvullend onderzoek leidde tot de diagnose benigne thymus tumor. Middels een mediane sternotomie werd een thymo-thymectomy verricht. Het betrof hier een klinisch en histologisch benigne lymfocytair thymoom. Helaas trad tijdens de operatie „tumor spilling” op. Er vond destijds geen radiotherapie plaats. Twee jaar later ontstond een recidief met infiltratieve groei ter hoogte van de bovenkwab van de linker long. Via een linker postero-laterale thoracotomie was het mogelijk het recidief radicaal te verwijderen, samen met de linker bovenkwab, een deel van het pericard en de linker nervus phrenicus die ook in het tumorproces waren opgenomen. Het betrof hier een recidief: klinisch maligne, histologisch benigne van het gemengde niet spoelcellige type. Patiënte werd nabestraald met 6000 RAD. Zij verkeert nu, 12 jaar na de laatste operatie, in goede conditie en er zijn geen aanwijzingen voor recidief of metastasen.

**Tabel 23.**

De recidieven met infiltratieve groei van aanvankelijk benigne thymomen

pat.nr.	geslacht	leeftijd	histologisch type	histologisch type v.h. maligne recidief	beloop
62	v	47	lymfocytair	gemengd/niet spoelcellig	in leven
97	m	56	epitheliaal	epitheliaal/niet spoelcellig	in leven
113	m	34	lymfocytair	epitheliaal/niet spoelcellig	overleden

Een ander voorbeeld van het infiltratieve karakter van het recidief van een benigne thymoom is patiënt nr. 97, een man van 56 jaar. Hij had als enig symptoom een als een cyste imponerende zwelling links in de hals, gelegen voor de musculus sternocleidomastoideus, een 5-tal centimeters craniaal van de bovenpool van de linker schildklierkwab. Op de thoraxfoto was geen tumor in de thorax zichtbaar. De diagnose werd gesteld op een laterale halscyste. Bij de operatie bleek een kleine tumor in de wand van de cyste aanwezig te zijn. De cyste ging tijdens de ingreep open en er was dus sprake van „tumor spilling”. De pathologisch-anatomische diagnose luidde: cysteus thymoom van het overwegend epitheliale, niet spoelcellige type; met veel mitose en atypie, doch geen kapseldoorgroei. De tumor leek radicaal verwijderd.

De patiënt werd niet nabestraald en onttrok zich gedurende 2 jaar aan verdere controle. Na 2 jaar was op dezelfde plaats wederom een tumor aanwezig. Tevens was een lymfklierzwelling links in de hals palpabel. Op de thoraxfoto's was geen tumor in het voorste mediastinum zichtbaar. Bij de operatie bleek de tumor zich uitgebreid te

hebben langs de carotisschede tot aan de schedelbasis Rechtstreekse doorgroei van de cervicale lymfklieren was aanwezig Evenals de oorspronkelijke tumor was het recidief van het overwegend epitheliale niet spoelcellig type. Door middel van sternotomie werd ook een radicale thymectomie verricht. Er bleek geen tumor aanwezig in de thoracale thymus. Evemun was er samenhang van de tumor met de intrathoracaal gelegen thymus. We hebben hier dus te doen met een lokaal recidief van een goed afgekapseld epitheliaal thymoom van het niet spoelcellige type, ontstaan in ectopisch thymusweefsel Daar er tijdens de eerste operatie spilling plaatsvond, was de operatie toen niet radicaal. Na de reoperatie kreeg patient radiotherapie. Uit de ziektegeschiedenissen van de niet radicaal geopereerde patienten mag men concluderen dat:

1. Om recidieven te voorkomen radicale thymo-thymectomie vereist is.
2. Bij twijfel aan de radicaliteit radiotherapie geïndiceerd lijkt.
3. Het wenselijk is dat de patienten frequent gecontroleerd worden op het voorkomen van recidieven Indien een recidief tijdig wordt gediagnostiseerd, kan met succes chirurgische therapie worden toegepast, eventueel gevolgd door radiotherapie

#### *VI.7.d B. Postoperatief ontstaan van een geassocieerd syndroom*

Bij 8 patienten in deze groep kwam een postoperatief syndroom voor (tabel 24) Zesmaal betrof het myasthenia gravis Bij 2 patienten die postoperatief myasthenie kregen, kwam tumorrecidief voor; bij nr. 33, een man van 30 jaar, manifesteerde de myasthenie zich 1 jaar voordat het recidief werd ontdekt (tabel 21, 24); de andere patiente, nr. 79, was een vrouw van 52 jaar (zie tabel 15 en 24). Bij 1 patiente, nr. 177; een vrouw van 67 jaar ontstond een autoïmmuun haemolytische anaemie 5 jaar na de operatie en bij patient nr. 127, een vrouw van 52 jaar, manifesteerde zich hypogammaglobulinaemie 4 jaar na de operatie (zie tabel 24 en 28)

**Tabel 24.**

De postoperatieve syndromen bij niet radicaal geopereerde patienten met thymomen

nrs	geslacht	leeftijd	postoperatief syndroom	tijd van het ontstaan van het syndroom na de operatie
Benigne tumoren				
33x	m	30	M G	7 jaar
44	m	50	M G	1 jaar
147	m	16	M G	6 jaar
152	m	55	M G	6 jaar
161	v	70	M G	1 jaar
Maligne tumoren				
79x	v	52	M G	2 jaar
127	v	52	hypogamma-globulinaemie	4 jaar
177	v	67	autoïmmuun haemolytische anaemie	5 jaar

x = recidief

### VI.7.d C. De verergering van een reeds preoperatief aanwezige myasthenie.

Een verergering van de reeds preoperatief aanwezige myasthenie kwam voor bij 4 patiënten, die niet radicaal werden geopereerd; in al deze gevallen bleef thymusweefsel in het operatiegebied achter. Bij geen van deze patiënten werd alsnog een reexploratie verricht om het resterende thymusweefsel te reseceren.

**Samenvattend:** In totaal kregen van de 39 niet radicaal geopereerde patiënten 20 (51%) een tumor recidief en/of postoperatief syndroom. Voor de patiënten met een benigne tumor was dit 42% (10 van de 24 patiënten), en voor de patiënten met een maligne tumor 67% (10 van de 15 patiënten).

## VI.8 De radiotherapie.

In totaal kregen 52 patiënten radiotherapie, 3 patiënten zowel vóór (2000, 1500 en 2000 RAD) resp. als na de operatie (3000, 4000 en 4000 RAD) resp.: nr. 63, een vrouw van 51 jaar met een thymoom van het gemengde spoelcellige type, nr. 123, een man van 57 jaar met een thymoom van het epitheelale niet spoelcellige type en nr. 139, een man van 60 jaar met een thymoom van het epitheelale niet spoelcellige type. In alle 3 gevallen werd bij operatie een opmerkelijke vascularisatie van de tumor gevonden, hetgeen de operatie bemoeilijkte.

### VI.8.a De indicaties.

De indicaties voor radiotherapie staan vermeld in tabel 25.

**Tabel 25.**

De indicaties voor radiotherapie

	<u>benigne</u>	<u>maligne</u>	<u>totaal</u>
niet radicale operatie	3	10 (4 recidieven)	13
tumorrecidief	5	2	7
radicale operatie	2	11	13
inoperabele tumor		19	19
	—	—	—
	10	42	52

Tweemaal werd een radicaal geopereerde klinisch benigne doch histologisch maligne tumor nabestraald; patient nr. 43, een man van 62 jaar met een carcinoïd van de thymus en nr. 63, een vrouw van 51 jaar met een thymoom van het gemengde spoelcellige type. De dosis varieerde van 2000 tot 5000 RAD. Bij de 10 patiënten met een maligne tumor die niet radicaal werden geopereerd en postoperatief radiotherapie



kregen, ontstonden er 4 recidieven. Deze patiënten kregen na de eerste operatie radiotherapie van resp. 2000, 4000, 6000 en 6000 RAD. Het betrof hier één tumor van het gemengde niet spoelcellige type en drie van het epitheliale niet spoelcellige type. 11 Patiënten met een maligne tumor die radicaal werden geopereerd, kregen radiotherapie vanwege de histologisch maligne kenmerken

### VI 8.b De complicaties.

Bij 15 patiënten (29%) traden complicaties op ten gevolge van de radiotherapie; longfibrose 15, myelitis 1, pneumonitis 1

Twaalf van deze patiënten werden bestraald met een dosis van 6000 tot 7000 RAD. De overigen kregen 4000 tot 5000 RAD. Bij 8 patiënten die radiotherapie gekregen hadden van 4000 tot 6000 RAD werd bij obductie vitaal tumorweefsel waargenomen. Het betrof in 6 gevallen een epitheliale niet spoelcellig thymoom, in 1 geval gemengd niet spoelcellig thymoom en in het laatste geval een carcinoïd van de thymus.

### VI 8.c De resultaten

Daar de gevolgde methode en de dosering van de bestraling in dit onderzoek nogal verschillen, kon het effect van de radiotherapie op het histologisch type niet worden bepaald

Wel is getracht na te gaan of er bij de niet radicaal geopereerde patiënten met een *maligne* tumor verband bestaat tussen het optreden van tumorrecidief en de directe postoperatieve nabestraling met 4500 RAD of meer.

**Tabel 26.**

Verband tussen bestralingsdosis en tumor recidief

	voldoende bestraling ≥4500 RAD	onvoldoende bestraling <4500 RAD of geen bestraling	totaal
Recidief			
geen	5	1	6
wel	2	7	9
	<hr/> 7	<hr/> 8	<hr/> 15

Een dosis van minder dan 4500 RAD wordt bij de niet radicaal geopereerde patiënten als onvoldoende beschouwd (Penn, 1972; Skeggs, 1973; Salyer, 1976; Marks, 1978).

Bij een eenzijdige exacte toetsing van deze 2 x 2 tabel vindt men dat bij niet radicaal geopereerde patiënten significant minder recidieven optreden bij nabestraling met 4500 RAD of meer dan bij nabestraling met minder dan 4500 RAD of geen nabestraling ( $P(2 \times 2) \text{ eenzijdig} = 0,047$ ). In de groep van de niet radicaal geopereerde patiënten met een benigne tumor kwamen geen gevallen voor met onvoldoende radiotherapie, direct postoperatief toegepast.

Bij niet radicaal geopereerde patiënten die geen radiotherapie kregen, kwam postoperatief significant meer myasthenie voor, dan bij de niet radicaal geopereerde patiënten, die postoperatief radiotherapie van 4500 RAD of meer kregen ( $P(2 \times 2) = 0,001$ ).

De waarde van de postoperatieve radiotherapie bij radicaal geopereerde tumoren kon niet worden aangetoond. Elf radicaal geopereerde patiënten met een maligne tumor kregen postoperatieve radiotherapie van 6000 RAD; 1 patiënt (nr. 182) met een carcinoid van de thymus kreeg desondanks een tumorrecidief. Bij obductie werd vitaal tumorweefsel gevonden. Bij de radicaal geopereerde patiënten met een maligne tumor, die niet werden nabestraald, kwamen geen recidieven voor.

## VI.9 De medicamenteuze therapie.

Acht patiënten uit het eigen onderzoek kregen een chemotherapeutische behandeling (zie tabel 27). Vijf patiënten vanwege de inoperabiliteit van de tumor en 3 om redenen van recidief met regionale metastasering (nrs. 81, 117, 120, 135 en 136 en nrs. 43, 127 en 182). Tumorregressie werd slechts bij 2 patiënten bereikt (nrs. 135 en 136). Patiënt nr. 81 en patiënt nr. 135 kregen de cytostatica behandeling onmiddellijk in aansluiting op de radiotherapie.

Bij patiënt nr. 135, een man van 48 jaar, met een thymoom van het gemengde niet spoelcellige type, die direct postoperatief radiotherapie kreeg van 4000 RAD, toonde de tumor een kortdurende regressie na de behandeling met stikstofmosterd en prednison. Een duidelijke tumor regressie die een jaar duurde vond plaats bij patiënt nr. 136, een vrouw van 59 jaar met een inoperabel thymoom met meer dan 1 dominant beeld. Ze kreeg cyclofosfamide, één jaar na de radiotherapie (3500 RAD). De tumor bestond reeds 10 jaar voordat een pathologisch-anatomische diagnose kon worden verkregen. Het was in dit geval een zeer langzaam groeiende weinig agressief thymoom.

**Tabel 27.**

Overzicht van patiënten welke cystostatische therapie kregen.

Pat nr	ge- slacht	leef- tijd	histologisch type	unoperabel	metastase recidief	therapie	regressie tumor	tijd van over- lijden na instel- len van chemo- therapie
43	m	62	carcinoïd	—	+	(niet- thoracaal R T -P O na 3 jaar cyclofosfamide vincristine, prednison	—	1 jaar
81	v	62	epitheliaal (niet spoel- celig)	+	+	R T -P O P O -cyclofosfamide vincristine, 6-mercapto purine	—	3 jaar
117	v	69	epitheliaal (niet spoel- celig)	+	+	R T -P O na 3 jaar stikstofmosterd	—	1 jaar
120	m	53	epitheliaal (niet spoel celig)	+	+	R T -P O na 2 jaar adriamycine, cyclofosfamide en vincristine na 4 jaar bleomycine en MOPP	—	2 jaar
127	v	52	epitheliaal (niet spoel- celig)	—	+	na 4 jaar cyclofosfamide vincristine, prednison	—	4 jaar
135	m	48	gemengd niet spoelcelig	+	+	R T -P O P O -stikstofmosterd, prednison	+(korte duur)	1 jaar
136	v	59	meer dan 1 dominant beeld	+	+	R T -P O na 1 jaar cyclofosfamide	+(sterke regressie)	3 jaar
182	m	21	carcinoïd	—	+	R T -P O R T -na 3 jaar + cyclofosfamide	—	1 jaar

(P O. = direct postoperatief)

(R T = radiotherapie)

## VI.10 De geassocieerde syndromen anders dan myasthenia gravis.

In Tabel 28, 28a wordt een overzicht gegeven van de patiënten en de geassocieerde syndromen uitgezonderd myasthenia gravis.

Bij 8 patiënten was 6 maal preoperatief een syndroom aanwezig, eenmaal voor de diagnostische punctie en eenmaal voor de diagnose; bij 4 andere patiënten ontstond postoperatief een syndroom (zie tabel 28).

**Tabel 28.**  
De geassocieerde syndromen (myasthenia gravis als alleenstaand syndroom uitgezonderd)

pat nrs	ge-slacht	leeftijd	tumortype	syndroom	ontstaan van het syndroom in jaren voordat/nadat de tumor werd ontdekt	benigne/maligne	rad+ irr-	beloop
174	m	75	epitheliaal/spoelcellig	pancytopenue/myelofibrose	1 jaar voor de diagnose	b		overleden t g v hersenbloeding 1 jaar na de diagnose
176	v	60	epitheliaal/spoelcellig	aut H A. + myopathie	3 jaar preop	b	—	overleden t g v cardio respiratoire problemen ½ jaar postop
177	v	67	epitheliaal/spoelcellig	aut H A	5 jaar postop	m	—	overleden door onbekende oorzaak 7 jaar postop
127	v	52	epitheliaal/niet spoelcellig	HYP GAM	4 jaar postop	m	—	overleden t g v tumor 8 jaar postoperatief
175	m	67	epitheliaal/spoelcellig	P R C A	6 maanden preop	b	—	in leven, P R C A in remissie
178	v	63	lymfocytair	P R C A.	2 jaar preop	m	—	in leven P R C A in remissie
179	m	54	epitheliaal/spoelcellig	P R C A +M G	2 jaar preop	m	mop	overleden bronchopneumonie P R C A onveranderd 6 jr post
173	m	48	gemengd spoelcellig	P A N	½ jaar postop	b	+	in leven
21	m	40	epitheliaal/niet spoelcellig	L E	5 jaar postop	b	+	in leven
180	v	29	epitheliaal/metspoelcellig	L E +M G	5 jaar vóór de punctie	m	inop	overleden t g v tumor, 4 jaar na de punctie
181	m	22	carcinoïd	M Cushing	2 jaar preop	m	inop	in leven
182	m	21	carcinoïd	M Cushing	½ jaar preop	m	+	overleden t g v tumor 4 jr post

Preop = preoperatief  
Postop = postoperatief  
rad+ = radicaal  
irr- = irradicaal  
inop = inoperabel

**Tabel 28.a**  
Afkortingen.

1 Aut H A	=	autoimmuun haemolytische anaemie
2 Hyp Gam	=	hypogammaglobulinaemie
3 L E	=	lupus erythematodes
4 M G	=	myasthenia gravis
5 PAN	=	periartentis nodosa
6 P R C A	=	pure red cell anaemia
7 M G	=	myasthenia gravis
8 M Cushing	=	morbus Cushing

*Pancytopenie.*

Patient nr. 174, een man van 75 jaar, werd opgenomen wegens algemene malaise, hij was reeds 1 jaar onder behandeling voor pancytopenie, en myelofibrose. Op de thoraxfoto's werd geen mediastinale tumor gezien. Patient overleed tijdens deze

opname 1 jaar, nadat de ziekte zich openbaarde. Bij obductie werd een benigne epitheliaal thymoom van het spoelcellige type gevonden met een doorsnede van 3 cm.

### *Aut H.A*

Bij 2 patienten (nr. 176 en nr. 177) kwam een haemolytische anaemie voor. Patiente (nr. 176), een vrouw van 60 jaar werd opgenomen wegens algemene malaise klachten. Patiente was bekend met een myopathie, die voornamelijk de schoudermusculatuur betrof en was reeds 3 jaar onder behandeling vanwege een autoimmuun-haemolytische anaemie. Op de thoraxfoto's was links in het voorste mediastinum een goed begrensde ronde tumor met verkalkingen zichtbaar. Via een linker antero-laterale thoracotomie werd een benigne thymustumor geëxstirpeerd. Het postoperatieve beloop was ongecompliceerd. Er vond geen nabestraling plaats. De pathologisch-anatomische diagnose luidde een benigne epitheliaal thymoom van het spoelcellige type. Een half jaar na de operatie overleed patiente ten gevolge van een cardio-respiratoire insufficiëntie. Obductie werd verricht. Hierbij werden lymfocyttaire infiltraten in myocard en skeletspierweefsel aangetroffen. Geen tumorrecidief werd gevonden.

Bij de tweede patiente uit deze groep (nr. 177), een vrouw van 67 jaar, ontstond 5 jaar na de exstirpatie van een maligne epitheliaal thymoom van het spoelcellige type een autoimmuun-haemolytische anaemie. Patiente kreeg na de operatie radiotherapie van 4500 RAD. De tumor werd destijds bij toeval ontdekt en was gelegen links in het voorste mediastinum. Via een postero-laterale thoracotomie vond de tumorexstirpatie plaats. Tijdens de operatie bleek massale tumoordoorgroei naar het pericard en naar de linker long aanwezig, zodat van een curatieve ingreep geen sprake meer kon zijn. Patiente overleed 7 jaar na de operatie door onbekende oorzaak. Obductie werd niet verricht.

### *Hyp Gam.*

Hypogammaglobulinaemie ontstond bij patiente nr. 127, een vrouw van 52 jaar, vier jaar na de exstirpatie van een thymustumor. De tumor werd bij toeval ontdekt tijdens een bevolkingsonderzoek en lag rechts in het voorste mediastinum. Patiente had geen klachten. De diagnose luidde: mediastinale tumor, mogelijk uitgaande van de thymus. Via een rechter postero-laterale thoracotomie werd uitsluitend de tumor, die verkleefd was met de rechter pleura, geëxstirpeerd.

De pleura bleef in situ. De tumor was klinisch maligne. Het postoperatieve beloop was ongecompliceerd. De pathologisch anatomische diagnose luidde: thymoom van het epitheliale niet spoelcellige type, dat door het kapsel heengegroeid is. Patiente werd niet nabestraald. Vier jaar na de tumorexstirpatie werden in het rechter hilus-gebied voor metastasen verdachte schaduwen en mogelijk ook een recidief thymustumor zichtbaar. Tevens ontstond er hypogammaglobulinaemie. Het metastatisch proces breidde zich uit naar de rechter pleura en de linker hilus. Medicamenteuze therapie met prednison, endoxan en vincristine had geen effect op het metastatisch

proces. Acht jaar na de tumorexstirpatie ontstond een pleuntis carcinomatosa, en overleed patiente ten gevolge van een uitgebreid intrathoracaal gemetastaseerd epitheliaal thymoom. Obductie werd niet verricht.

#### *P.R.C.A.*

Tweemaal ging het hier om een epitheliaal thymoom van het spoelcellige type en eenmaal om een lymfocytair thymoom. De ziektegeschiedenis van patient nr. 175 is beschreven door Kurstjens (1978). Het betrof een man van 67 jaar, met een P R C A. Tijdens de opname werd in het voorste deel van het mediastinum anterius een tumor waargenomen. Via een sternotomie werd een benigne epitheliaal thymoom van het spoelcellige type geëxstirpeerd. Het postoperatieve beloop was zonder complicaties. Ondanks immunosuppressieve behandeling met cyclofosfamide en prednison trad geen verbetering van de anaemie op. Een remissie werd pas verkregen na splenectomie. Een jaar na de splenectomie ontwikkelde zich een autoimmuun-haemolytische anaemie. In het serum van deze patient waren antistoffen aanwezig tegen skeletspier, glad spierweefsel, celkernen en rhesus-antistoffen. Er waren geen aanwijzingen voor myasthenie.

Patiente nr. 178, een vrouw van 63 jaar, werd opgenomen vanwege ernstige moeheid en dyspnoe klachten. De diagnose werd gesteld op een P R.C.A. In het serum van patiente werden eenmaal antistoffen tegen erythrocyten gevonden. Verder waren er antistoffen tegen celkernen aanwezig, doch geen antilichamen tegen dwars gestreept spierweefsel. Zes maanden na opname werd op een controle röntgenfoto een tumor links in het voorste mediastinum, waargenomen. De vermoedelijke diagnose luidde thymustumor. Neurologisch onderzoek gaf geen aanwijzingen voor het bestaan van myasthenia gravis. Via een linker postero-laterale thoracotomie werd uitsluitend de tumor geëxstirpeerd die verkleefd was met het pericard en klinisch maligne imponeerde. Het pericard werd in situ gelaten, en ook het resterend thymusweefsel bleef in situ. Het postoperatieve beloop was ongestoord. De pathologisch-anatomische diagnose luidde: lymfocytair thymoom met kapseldoorgroei: maligne. Patiente werd nabestraald met 4000 RAD en de P R.C A werd met succes behandeld met prednison. Een jaar na de operatie was de P.R.C A. geheel in remissie. Er zijn geen aanwijzingen voor tumorrecidief.

#### *P.R.C.A + M G.*

Patient nr. 179, een man van 54 jaar. Vijf jaar na het ontstaan van myasthenia gravis werd bij een controle thoraxfoto een tumor ter hoogte van de rechter longhilus ontdekt, welk mogelijk zou kunnen uitgaan van de thymus. Daar de diagnose niet met zekerheid kon worden gesteld, werd besloten de tumor te observeren. Van proef-thoracotomie werd destijds in eerste instantie afgezien, omdat de tumor in geval van maligniteit en gezien de localisatie inoperabel werd geacht. De myasthenia gravis was sinds 2 jaar bijna geheel in remissie. De tumorgrootte wisselde in de jaren daaropvolgend. Overigens bleef de algemene toestand goed, totdat patient 7 jaar na het

ontstaan van de myasthenie werd opgenomen vanwege recidiverende luchtweg-infecties. Tevens bleek er toen een ernstige anaemie te bestaan. Reticulocyten werden bij herhaald onderzoek niet gevonden en in het beenmergpunctaat werden geen tekenen gevonden van erythropoese. Geen antilichamen tegen erythrocyten en erythropoetine waren aantoonbaar in het serum van de patient. Wel werden antilichamen tegen dwarsgestreept spierweefsel en celkernen aangetoond. De diagnose werd gesteld op P.R.C.A. Patient werd behandeld met transfusies van bloed en erythrocytensuspensie en met een hoge dosering prednison, 1 g per dag, gedurende 1 week. Het aantal reticulocyten steeg en het beenmergpunctaat toonde een duidelijke erythropoese; de tumorschaduw in het rechter hulusgebied verdween, mogelijk onder invloed van de prednison. Een jaar later echter was de tumorschaduw wederom aanwezig. Tijdens een proefthoracotomie rechts, 4 jaar nadat de tumor werd ontdekt, bleek de tumor uit te gaan van de thymus en zich uit te breiden over de rechter longhilus. Een curatieve operatie was niet meer mogelijk. De pathologisch-anatomische diagnose werd gesteld op een maligne epitheliaal thymoom van het spoelcellige type bij een patient met een P R C A bij wie de myasthenie vrijwel een totale remissie vertoonde. Patient werd nabestraald met 5300 RAD. De tumorgrootte bleef onveranderd en de anaemie reageerde niet meer op prednison therapie. De patient overleed 11 jaar na het ontstaan van de myasthenie en 6 jaar nadat de tumor werd ontdekt, ten gevolg van een dubbelzijdige pneumonie. Obductie werd niet verricht.

Bij de beschreven patienten met een combinatie van een thymoom en P R C.A. en myasthenie, ging de myasthenie altijd aan de ontwikkeling van de P.R.C.A. vooraf (Oosterhuis, 1965).

### *PAN*

Periarteritis nodosa kwam voor bij patient nr. 173, een man van 48 jaar. Bij bevolkingsonderzoek werd links in het bovenste voorste mediastinum een ronde tumor gevonden. De patient had geen klachten. Verdere diagnostiek leidde tot de diagnose benigne imponerende thymustumor. Een radicale thymo-thymectomy werd verricht via een linker antero laterale thoracotomie. De tumor was klinisch benigne.

Het postoperatieve beloop was ongestoord. De pathologisch-anatomische diagnose luidde: een benigne thymoom van het gemengde spoelcellige type. Een half jaar na de operatie werd patient weer opgenomen wegens algehele malaise, perioden van koorts, pijnlijke gewrichten en spieren. Uitvoerig onderzoek leidde tot de diagnose periarteritis nodosa. De medicamenteuze therapie had een goed resultaat en 4 jaar na de operatie verkeert hij in redelijke conditie. Er zijn geen tekenen van een recidief aanwezig.

### *L E.*

Lupus erythematodes kwam voor bij patient nr. 21 en patiente nr. 180. Bij patient nr. 21, een man van 40 jaar, werd tijdens bevolkingsonderzoek een tumor gevonden

rechts in het bovenste voorste mediastinum. Hij had geen klachten. Na verdere diagnostiek werd een thymustumor het meest waarschijnlijk geacht. Via een rechter laterale thoracotomie werd een radicale thymo-thymectomy verricht. Klinisch was de tumor benigne. Het postoperatieve beloop was ongecompliceerd. De pathologisch anatomische diagnose was: benigne thymoom van het epitheliale niet spoelcellige type. Vijf jaar na de operatie manifesteerde zich systemische lupus erythematoses. Achtien jaar na de operatie is patient nog in leven en vrij van tumorrecidief

#### *L.E. + M.G.*

Patiënte nr. 180, een vrouw van 29 jaar, werd reeds 5 jaar behandeld voor lupus erythematoses, toen zich tevens een lichte vorm van myasthenie openbaarde. In het serum van patiënte werden antilichamen tegen dwarsgestreept spierweefsel aangetoond. Op de thoraxfoto's was rechts in het voorste mediastinum een tumor zichtbaar, die vergroeid was met de omgevende weefsels. Materiaal voor pathologisch anatomisch onderzoek werd verkregen door een transthoracale punctie. De diagnose luidde: epitheliaal thymoom van het niet spoelcellige type, histologisch maligne. De tumor werd als inoperabel beschouwd. Patiënte werd bestraald met 4000 RAD. Na een aanvankelijk verkleining van de tumorschaduw en een remissie van de myasthenie, ontstonden 2 jaar na de radiotherapie lymfkliermetastasen, supraclaviculair en axillair rechts en verergerde de myasthenie. De metastasen werden behandeld met radiotherapie (4500 RAD). Desondanks ontstond 9 jaar na de primaire bestraling van de tumor een vena cava superior syndroom en een pleuritis carcinomatosa. Patiënte overleed kort daarna. Bij obductie werd rechtstreekse tumoordoorgroei naar bijna alle thoracale organen gevonden. Vitaal tumorweefsel was nog aanwezig.

#### *M. Cushing*

Het syndroom van Cushing kwam voor bij 2 patienten met een carcinoid van de thymus. Patient nr. 181, een man van 22 jaar, werd opgenomen op verdenking van hypercorticisme. Op de thoraxfoto's was geen tumor zichtbaar. De diagnose luidde Morbus Cushing. Bilaterale adrenalectomie en bestraling van de hypofyse werden toegepast. Het beeld van Morbus Cushing verdween daarna bijna geheel. Twee jaar later werd bij een controle thoraxfoto een tumor in het voorste mediastinum en een tweede tumor rechts parahilaire ontdekt. De A.C.T.H. spiegel was verhoogd. Er werd een diagnostische mediastinotomie rechts verricht. Het parahilaire tumorweefsel bleek zich uit te breiden tussen de takken van de vena pulmonalis rechts. Patient kwam niet meer voor chirurgische therapie in aanmerking. Het postoperatieve beloop was ongecompliceerd. De pathologisch anatomische uitslag luidde: epitheliale thymustumor, cytonuclear, niet overtuigend maligne: waarschijnlijk een carcinoid van de thymus. Na twee jaar nam de tumor zodanig in grootte toe, dat men meende tot radiotherapie over te moeten gaan en werd de patient bestraald met 6000 RAD. Hierna trad een duidelijk regressie van de tumor op. De patient is nog in leven 7 jaar nadat de ziekte van Cushing zich manifesteerde



Patiënt nr. 182, een man van 21 jaar, werd opgenomen wegens algehele malaise. Bij het algemeen lichamelijk onderzoek bleek er lichte spieratrofie aan de extremiteiten te bestaan. Patiënt had een „Cushing face” droge huid en een pustuleus exantheem. Er waren geen aanwijzingen voor het bestaan van myasthenia gravis. Op de voorachterwaartse en dwarse thoraxfoto was een ronde tumorschaduw zichtbaar rechts in het bovenste 1/3 deel van het mediastinum anterius. Voorts was er hypercorticisme aanwezig. Middels mediastinoscopie en een tumorpunctie kon geen materiaal voor een pathologisch anatomische diagnose worden verkregen. De diagnose werd gesteld op een A.C.T.H. producerende tumor in het mediastinum anterius, vermoedelijk uitgaande van de thymus. Via een sternotomie werd een radicale thymo-thymectomie verricht. De tumor bevond zich in de rechter thymuskwab, was vergroeid met de rechter pleura en klinisch maligne. De pathologisch-anatomische diagnose luidde: thymustumor, met matige cytonucleaire atypie, plaatselijk kapseldoorgroei. Vermoedelijk een carcinoïd van de thymus. Het postoperatieve beloop was ongecompliceerd.

Het mediastinum werd nabestraald met 5200 RAD. Het hypercorticisme verdween spoedig postoperatief. Drie jaar na de operatie ontstond wederom hypercorticisme en tevens waren op de thoraxfoto in het middenveld van de rechter long voor metastasen verdachte schaduwen zichtbaar. De linker diafragmahelft toonde hoogstand en een verminderde beweeglijkheid. Wederom werd radiotherapie toegepast, (3000 RAD.) Voorts kreeg patiënt cyclofosfamide en vond tijdens deze opname nog een bilaterale adrenalectomie plaats. Eén jaar later overleed patiënt cachectisch. Bij de obductie werden metastasen aangetroffen in linker en rechter pleura, rechter long en mediastinale lymfklieren. Links paramediaan bevond zich een grote tumormassa met nog vitaal tumorweefsel. De longen toonden bestralingsfibrose. Verder werden metastasen aangetroffen in thoraco-abdominale lymfklieren, thoracale, lumbale en sacrale wervels, links in de schedelbasis en links cerebraal pariëto occipitaal.

**Tabel 29.**

De leeftijd- en de geslachtsverdeling, de laagste leeftijd bedroeg 3 jaar, de hoogste 77 jaar

	groep	aantal pat	mediane leeftijd in jaren	gemidd leeftijd in jaren	mediane overle- vingsduur in jaren	standaard afwijking	laagste leeftijd in jaren	hoogste leeftijd in jaren	percentage patiënten tussen 40 en 69 jaar
Benugne zonder M.G.	A	97	49,8	47,5	26	16,1	3	75	70
Benugne met M.G.	B	29	49	43,8	12,9	14,4	16	70	59
Maligne zonder M.G	C	43	55	52	5,4	14,4	14	77	79
Maligne met M.G.	D	13	47,2	49,1	6,7	9,5	32	68	92
Maligne zonder M.G.,zonder inoperabelen	E	25	56,8	52,7	7,45	15,1	14	77	84
Maligne met M.G., zonder inoperabelen	F	9	47,2	50,9	7 mnd	8,6	40	68	100

mnd = maand

## VI.11 De overlevingsfrequenties.

In tabel 29 worden de volgende overlevingsfrequenties weergegeven.

### *Groep A.*

97 patiënten met een benigne thymustumor zonder myasthenie: mediane leeftijd 49,8, mediane overlevingsduur 26 jaar, gemiddelde leeftijd 47,5. Twaalf patiënten (12,4%) overleden in deze groep, daarvan overleed 1 (1,1%) vroeg (d.w.z. binnen een maand na de operatie of tumorbiopsie), 11 patiënten (11,3%) overleden op een later tijdstip.

### *Groep B.*

29 patiënten met een benigne thymustumor en een myasthenie (zowel pre- als postoperatief ontstaan): de mediane leeftijd bedraagt 48,5 jaar, de mediane overlevingsduur 12,9 jaar, gemiddelde leeftijd 43,8 jaar. 9 Patiënten overleden (31%); 1 (3,4%) op een vroeg en 8 (27,5%) op een later tijdstip.

### *Groep C.*

43 patiënten met een maligne tumor zonder myasthenie: mediane leeftijd 55 jaar, mediane overlevingsduur 5,4 jaar, gemiddelde leeftijd 52 jaar. In deze groep bevinden zich 18 inoperabele patiënten. Van de 43 patiënten zijn er 30 (70%) overleden; 4 (9,3%) op een vroeg en 26 (60,4%) op een later tijdstip.

### *Groep D.*

13 patiënten met een maligne tumor met myasthenie: mediane leeftijd 47,2 jaar, mediane overlevingsduur 6,7 jaar, gemiddelde leeftijd 49,1 jaar. 4 Inoperabele patiënten zijn in deze groep aanwezig. 11 Patiënten (85%) overleden, 4 (30,7%) op een vroeg en 7 (53,8%) op een later tijdstip.

### *Groep E.*

25 Patiënten met een maligne tumor zonder myasthenie, zonder inoperabele tumoren: mediane leeftijd bedraagt 56,8 jaar, mediane overlevingsduur 7,5 jaar, gemiddelde leeftijd 52,7 jaar. 13 patiënten (52%) overleden; 2 (8%) op een vroeg en 11 (44%) op een later tijdstip.

### *Groep F.*

9 Patiënten met een maligne tumor met myasthenie, zonder inoperabele tumoren: mediane leeftijd bedraagt 47,2 jaar, mediane overlevingsduur 7 maanden, gemiddelde leeftijd 50,9 jaar. 7 patiënten overleden (78%); 3 (33,3%) op een vroeg en 4 (44,4%) op een later tijdstip.

Indien men de groepen A en B met elkaar vergelijkt, blijkt dat de overlevingsfrequentie van de patiënten met benigne tumoren zonder myasthenie zeer significant hoger is dan die van de patiënten met benigne tumoren en myasthenie ( $PG = 0,004$ ) (zie ook figuur I, en tabel 31).

Bij een vergelijking van de overlevingsfrequenties van de groepen A en C, dat wil zeggen de patiënten met een benigne of maligne tumor zonder myasthenie, blijkt de overlevingsfrequentie van de patiënten met benigne tumoren zonder myasthenie significant hoger dan die van de patiënten met een maligne tumor zonder myasthenie ( $PG = 10^{-4}$ ).

Ook als men de patiënten met inoperabele tumoren buiten beschouwing laat (groep E) (zie tabel 31) blijft dit verschil zeer significant ( $P < 10^{-4}$ ). Geen aantoonbaar verschil

is aanwezig in overlevingsfrequentie tussen de patiënten met maligne tumoren met of zonder myastheme, groep C en D (PG = 0,13)

Patiënten en de gevolgde therapie is in de series nogal uiteenlopend.

**Tabel 30.** Een overzicht van de percentages vroege en late doden

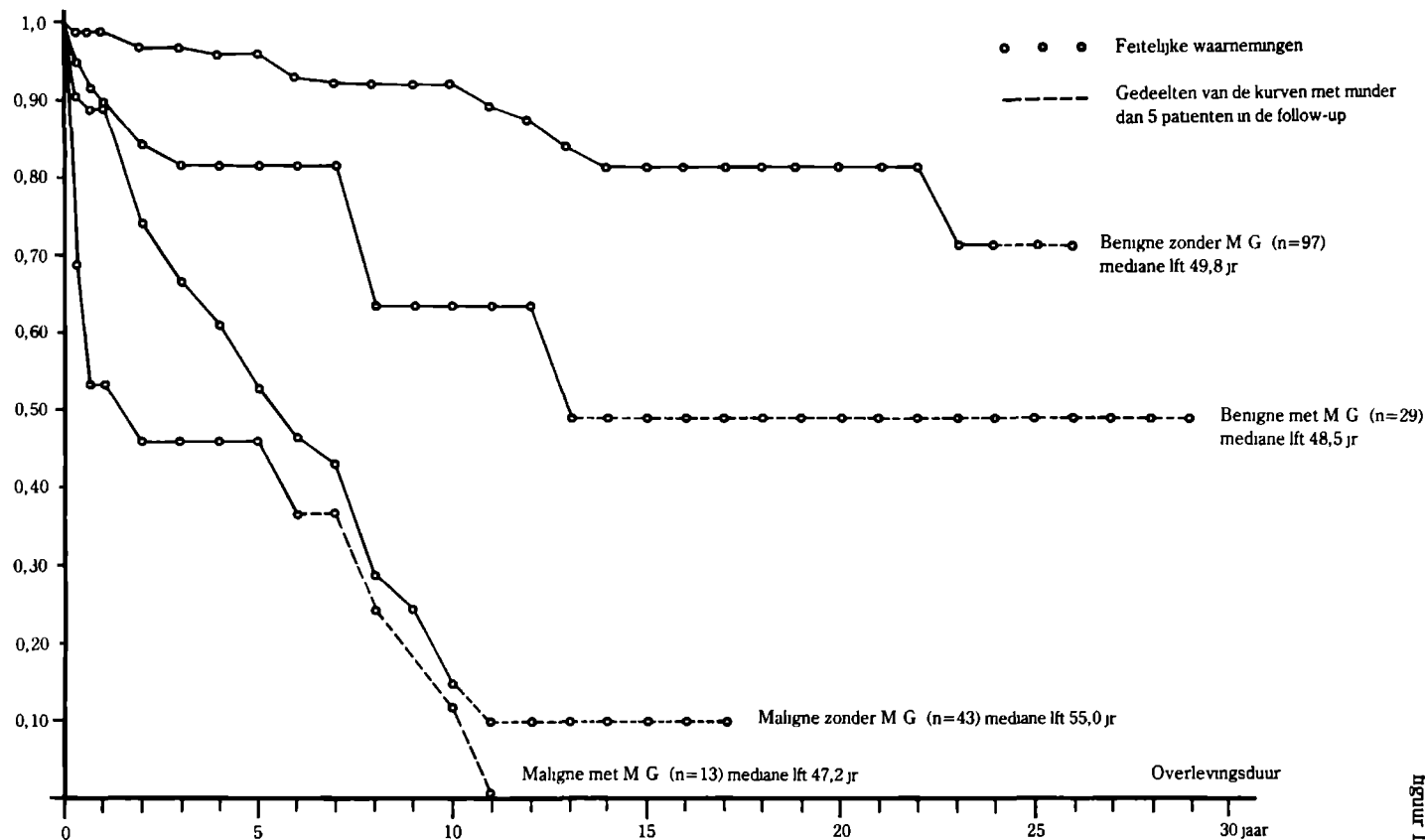
	Benigne – M G	Benigne + M G	Maligne – M G incl inoperabelen	Maligne + M G incl inoperabelen	Maligne – M G excl inoperabelen	Maligne + M G excl inoperabelen
Vroege doden	1,1%	3,4%	9,3%	30,7%	8%	33,3%
Late doden	11,3%	27,5%	60,4%	53,8%	44%	44,4%
Totaal	12,4%	31 %	70 %	85 %	52%	78 %

**Tabel 31.** De overlevingsfrequenties

Tijd in jaren	groep	5	10	15	20	25
Benigne tumoren zonder M G	A	93%	89%	81%	(14 pat) 81%	(2 pat) 71%
Benigne tumoren met M G	B	82%	63%	49%	(1 pat) 49%	(1 pat) 49%
Maligne tumoren zonder M G	C	46%	(3 pat) 9%	(2 pat) 9%		
Maligne tumoren met M G	D	(5 pat) 37%	(1 pat) 0%			
Maligne tumoren zonder M G , zonder inoperabelen	E	65%	(3 pat) 20%	(2 pat) 20%		
Maligne tumoren met M G , zonder inoperabelen	F	44%	(1 pat) 22%			

Relatieve overlevingsfrequentie

Actuele overlevingskurven van 4 groepen patienten met thymustumoren



Bovendien is niet duidelijk welke berekeningsmethoden voor de overlevingsfrequentie is toegepast.

**Tabel 32.**

De overlevingsfrequentie van patient met maligne en benigne tumoren met en zonder M.G.

		1961, Bernartz, 1973	Wilkins, 1966	Batata, 1964	Galy, 1971	Mary, 1974	Boyd, 1960	Cornet, 1969
benigne	5 jr.	87%	100%	83%	63%	85,5%		
	10 jr.	75%	87,5%	83%	50%			
maligne invasief	5 jr.	39%	50%	54%	55%	60,5%	23%	50%
	10 jr.	17%						
		Wilkins, 1966	Bernartz, 1973	Slater, 1978				
benigne + M.G.	5 jr.	50%	68%	70%				
	10 jr.	42%	60%					
maligne invasief + M.G.	5 jr.	36%	52%	54%				
	10 jr.		30%					

In het eigen materiaal komen 22 inoperabele tumoren voor (12%), (in de groepen C en D); bij de 138 patiënten van Bernatz (1973) 23 patiënten (17%).

Gemiddeld leefden de inoperabele patiënten uit de eigen serie nog 2,5 jaar na het stellen van de diagnose en de patiënten in de serie van Bernatz (1973) 2 jaar.

Vier patiënten (2,2%) met een maligne thymustumor zonder myasthenie (groep C) waren bekend met een ander gezwel, voordat de thymustumor werd ontdekt. Het betrof 2 patiënten met een mammacarcinoom, en 2 patiënten met een uteruscarcinoom. Eén patiënt met een uteruscarcinoom overleed aan de gevolgen van deze tumor.

## VI.12 De doodsoorzaken.

Van vroege mortaliteit spreken we bij patiënten die overlijden tijdens de operatie of binnen één maand na een operatie of tumorbiopsie. Het betrof hier 10 patiënten (tabel 33) (5,5%). Hiervan overleden er 4 ten gevolge van myasthenie, 2 ten gevolge van longembolie en 4 ten gevolge van cardiorespiratoire insufficiëntie.

Van de groep patiënten met een thymustumor zonder myasthenie bedraagt de vroege mortaliteit 3,6% en van de patiënten met een tumor en myasthenie 12%. Deze percentages komen globaal overeen met die van Wilkins (1966), Papatestas (1971), Becker (1973), Batata (1974) en Slater (1978).

**Tabel 33.**

De primaire doodsoorzaak van 10 patiënten binnen één maand na een operatie of een biopsie.

	M.G.	Longembolie	Cardio-resp. insuff.
10 patiënten (5,5%)	4	2	4

De primaire doodsoorzaak van de 62 overleden patiënten is weergegeven in tabel 34.

**Tabel 34.**

De primaire doodsoorzaak van 62 patiënten met thymustumoren.

	Patiënten	Percentage
Tumor	30	48
Myasthenie	13	21
Cardio-respiratoir	8	13
Andere	6	9,6
Onbekend	5	8
Totaal	62	100

Bij de patiënten die overleden ten gevolge van de myasthenie was deze ziekte postoperatief steeds verergerd. Bij 6 patiënten was er een andere doodsoorzaak: bij 2 patiënten betrof het een longcarcinoom; bij één patiënt een uteruscarcinoom, bij één patiënt een nephropathie, bij één patiënt pancytopenie, en myelofibrose en één patiënt overleed ten gevolge van suicide.

Bij de niet radicaal geopereerde tumoren en bij de inoperabele tumoren werd het overlijden vrijwel steeds veroorzaakt door de tumor of de myasthenie. Eén radicaal geopereerde patiënt met een carcinoïd van de thymus overleed ten gevolge van het tumorrecidief.

Van de 15 niet radicaal geopereerde patiënten met een maligne thymustumor (zie tabel 35), overleden er 10; van wie 8 ten gevolge van tumorrecidief. Van de 24 patiënten met een benigne niet radicaal geopereerde thymustumor, overleden er 7, waarvan 2 ten gevolge van de tumor en 4 ten gevolge van de myasthenie.

**Tabel 35.**

De primaire doodsoorzaak van 39 niet radicaal geopereerde patiënten.

	aantal tumoren	overleden aan recidief tumor	overleden aan M G.	overleden aan andere oorzaak	aantal doden
Invasief maligne	15	8		2	10
Niet invasief benigne	24	2	4	1	7

## Samenvatting en conclusies.

In hoofdstuk I wordt anatomie, embryologie en het ectopisch thymusweefsel besproken.

De twee kwabben van de thymus zijn ieder door een kapsel omgeven en variëren in grootte. Door bindweefsel-schotten worden de thymuskwabben in lobuli verdeeld. Iedere thymuskwab is samengesteld uit een lymfocytenrijke cortex en een lymfocytenarme medulla. De arteriële vascularisatie is variabel en gecompliceerd. De grote arteriën ontspringen voornamelijk uit de arteria mammaria interna en de arteria pericardiaco-phrenica, minder vaak uit andere arteriën. De arteriën penetreren het thymuskapsel ter plaatse van de bindweefsel-septa en geven hier de interlobaire arteriën af die zich verder vertakken in kleinere lobulaire arteriën. In de cortex vormen deze lobulaire arteriën een capillair netwerk. De capillairen in de medulla liggen in nauw contact met de lichaampjes van Hassall.

Via talrijke arterio-veneuze anastomosen wordt het bloed door de interlobaire venen afgevoerd naar een grote vene, gelegen tussen de twee thymuskwabben, en naar twee kleine randvenen, aan de laterale zijde van de kwabben.

De arteriën en de venen worden omgeven door een ononderbroken perivasculaire ruimte die in grootte varieert. In deze ruimte worden o.a. lymfocyten, leucocyten en plasmacellen aangetroffen.

De thymus bezit uitsluitend efferente lymfvaten, die in verbinding staan met de perivasculaire ruimte. De oppervlakkige gelegen lymfvaten draineren naar de supra, pre- en retrothymische lymfklieren, naar de peribronchiale en cervicale lymfklieren en naar de ductus thoracicus. De zenuwvoorziening van de thymus is vooralsnog niet duidelijk.

In het embryo ontwikkelt zich de thymus in de vijfde week bilateraal uit het ventrale deel van het entoderm van het derde paar kieuwzakjes. In een later stadium vormt zich de ectodermale cortex, een entodermaal cytoplasmatisch reticulum, omgeven door een mesenchymaal kapsel. Capillairen penetreren het kapsel en ontwikkelen zich in de thymus tot grote bloedvaten. Daarna verschijnen de eerste lymfoblasten in de sub-corticale zone. Lymfoïde stamcellen, ontstaan in beenmerg en foetale lever en migreren naar de thymus. In de twaalfde week verschijnen de lichaampjes van Hassall in de medulla. Deze ontstaan waarschijnlijk uit entodermaal epitheel.

In de achtste week dalen de beide thymuskwabben af naar het trigonum thymi. Normaliter treedt in deze periode een scheiding op tussen de thymuskwabben en de glandulae parathyreoidea inferiores, maar in 20 tot 30% is deze scheiding incompleet en bevinden zich glandulae parathyreoidea, zowel in de bovenpolen van de thymus, als in het parathymische weefsel.

Ectopisch thymusweefsel kan in het gehele afdalingstraject van de thymus worden aangetroffen. In  $\pm 20\%$  bevindt zich bij mensen ectopisch weefsel in de cervicale regio, meestal in de nabijheid van de glandulae parathyreoidea inferiores en de



glandula thyreoides. Extracapsulair thymusweefsel komt frequent voor in het perithymische vet.

Cysteuze degeneratie van thymusweefsel komt in het cervicaal gelegen thymusweefsel vaker voor dan bij de normaal gelocaliseerde thymus. Maligne degeneratie van uitsluitend ectopisch thymusweefsel is beschreven.

Bewezen is nog niet dat ectopisch thymusweefsel, ontstaan door anomalieën in de embryogenese, meer geneigd zou zijn maligne te onttaarden dan normaal gelocaliseerd thymusweefsel.

In de medulla kunnen myoïde cellen worden aangetroffen.

Antilichamen tegen dwarsgestreept spierweefsel die reageren met deze myoïde cellen zijn aangetoond. De aanwezigheid van ACh-R bij deze myoïde cellen is beschreven door Aharonov (1975) en Kao (1977). In de medulla bevinden zich ook de voor de thymus karakteristieke lichaampjes van Hassall. Het aantal Hassallse lichaampjes is het grootst omstreeks de puberteit.

Dit aantal kan echter sterk worden beïnvloed door verschillende ziekteprocessen. De aanwezigheid van antigenen in de lichaampjes van Hassall is beschreven.

De lichaampjes van Hassall zijn dynamische structuren en ze kunnen worden beschouwd als een eindstadium van het differentiatieproces van het epitheel. Hun aantal en differentiatiegraad hangt tenminste gedeeltelijk af van antigene stimulatie. Over de functie van de lichaampjes van Hassall zijn de meningen verdeeld; volgens Kostowieki (1963), Hirokawa (1969), Blau (1973) en Gaudecker (1974), vindt in de lichaampjes van Hassall fagocytose van lymfocyten en leucocyten plaats. Burnet (1962) en Kouvalainen (1964) stellen dat in de Hassallse lichaampjes eliminatie van autoreactieve lymfocyten plaatsvindt. Mogelijk zijn de lichaampjes van Hassall, evenals het thymusepitheel, betrokken bij de cellulair immuniteit en zijn zij van belang bij de immunologische bewaking.

In hoofdstuk II wordt de pathologische anatomie van de thymustumoren besproken.

De groep van thymustumoren omvat thymomen, thymuscysten, thymolipomen en carcinoïde tumoren. Volgens diverse studies is het granulomateuze thymoom een primaire localisatie van de nodulair scleroserende vorm van Morbus Hodgkin in de thymus. Deze tumoren zijn daarom niet in dit onderzoek betrokken.

Onder thymomen worden in dit proefschrift die tumoren verstaan, die ontstaan uit thymusepitheel en lymfocyten. De indeling van de bestudeerde thymomen is gebaseerd op de mate waarin epitheliale cellen en lymfocyten zijn vertegenwoordigd en op het aspect van het epitheel. Deze indeling is weergegeven in hoofdstuk II.2.

Hoofdstuk III handelt over de functies van de thymus.

De thymus is van essentieel belang voor de opbouw en instandhouding van het immunologisch apparaat. Men kan op basis van structuur- en celpopulaties in de thymus 5 compartimenten onderscheiden;

- a. De „outer” of subcapsulaire cortex: hier prolifereren de uit het beenmerg afkomstige lymfoïde stamcellen tot nieuwe kleine thymocyten.
- b. De „inner” cortex: hierheen migreren de nieuwgevormde thymocyten heen. Deze thymocyten prolifereren niet verder en bezitten de voor de thymus specifieke kenmerken. Ze verlaten de thymus bij de corticomedullaïre zone of migreren verder naar de medulla.
- c. De medulla: hierin bevinden zich minder thymocyten dan in de corticale zones. De medullaïre thymocyten bezitten veel van de eigenschappen van de perifere T-lymfocyten.
- d. De perivasculaire ruimte: hierlangs verlaten de thymocyten de thymus.
- e. Het centrale thymusgebied, gelegen in de medulla bij de basis van de lobuli; in dit gebied worden B-lymfocyten aangetroffen.

In de cortex bevindt zich het grootste aantal thymocyten. Deze thymocyten zijn veel onrijper dan de medullaïre thymocyten. Onder invloed van het milieu intérieur van de thymus vindt rijping plaats van thymocyt tot rijpe thymus afhankelijke T-lymfocyt. De T-lymfocyten kunnen zowel immuno-incompetent als immuno-competent zijn. De T-lymfocyten worden aangetroffen in bloed, milt en lymfklieren. Naar aanleiding van thymustransplantatie-experimenten wordt verondersteld dat men tijdens het rijpingsproces van de T-lymfocyten onder invloed van de thymus twee fasen kan onderscheiden.

De eerste fase van rijping betreft de interactie tussen de uit het beenmerg afkomstige lymfoïde stamcel en het thymusepitheel, mogelijk via een cel-contact.

De tweede fase wordt gereguleerd door humorale factoren, geproduceerd door thymusepitheel cellen. Deze humorale thymusfactoren kunnen zowel in de thymus, als daarbuiten hun werking uitoefenen. De thymusfactoren worden in drie groepen onderverdeeld, op grond van hun herkomst:

1. De thymusweefselextracten;
2. De thymus afhankelijke factoren die geïsoleerd worden uit bloed;
3. De factoren die in vitro door gekweekte thymusepitheelcellen worden geproduceerd (Supernatanten).

Bij veroudering involueert de thymus. Dat gaat gepaard met een vermindering van de cellulair immuniteit. Waarschijnlijk gebeurt dit o.a. door een verminderde activi-

teit van diverse thymusfactoren en door een verminderd vermogen van het thymus-epitheel rijpe T-(thymus afhankelijke) lymfocyten te produceren.

Er wordt verband gelegd tussen de afname van de thymusfunctie en de toename van het ontstaan van auto-immuun ziekten, maligniteiten voornamelijk van het lymforeticulaire systeem en infectieziekte.

Stoornissen in de ontwikkeling van lymfoïde stamcellen, T-lymfocyten en B-lymfocyten of het ontbreken ervan kan aanleiding geven tot het ontstaan van immunodeficiëntie ziekten.

Hoofdstuk IV handelt over de geassocieerde syndromen in het bijzonder myasthenia gravis, de associatie met thymomen en de chirurgische resultaten uit de literatuur. De afzonderlijke onderwerpen worden steeds vergeleken met de resultaten van het eigen onderzoek zoals vermeld in hoofdstuk VI.

Een groot aantal ziekten (geassocieerde syndromen), die ook wel tot de auto-immuunziekten worden gerekend, komen voor bij patiënten met thymomen (Hoofdstuk IV.4.1., hoofdstuk VI.10, tabel 28).

De meest voorkomende geassocieerde syndromen zijn: myasthenia gravis, pure red cell aplasia en andere cytopenieën en voorts hypogammaglobulinaemie. Een geassocieerd syndroom kan ook na een thymoomextirpatie ontstaan. De betekenis van de thymus c.q. thymomen ten opzichte van de geassocieerde syndromen is nog onbekend. Thymectomie bij patiënten met P.R.C.A. zonder thymoom zou volgens Soutter (1960), Hirst (1967) en Kaung (1968) goede resultaten geven, doch volgens Schmid (1965), Harvard (1970) en Barnes (1973) minder goede.

Bij 8 patiënten van onze eigen serie was een preoperatief syndroom aanwezig en bij 4 patiënten ontstond een postoperatief syndroom (hoofdstuk VI.10, tabel 28). Bij 36 patiënten met een thymoom was myasthenia gravis preoperatief aanwezig en bij 6 patiënten ontstond de myasthenia gravis postoperatief (hoofdstuk VI.3, tabel 3, hoofdstuk VI.6, tabel 15). Van de 5 patiënten die niet radicaal werden geopereerd, verbeterde slechts bij 2 het geassocieerde syndroom na aanvullende radiotherapie en medicamenteuze therapie. Slechts bij twee patiënten die radicaal werden geopereerd, ontstond toch een postoperatief syndroom en de derde patiënt met een preoperatief syndroom overleed ten gevolge van de tumor. De 6 patiënten die postoperatief myasthenia gravis kregen werden allen niet radicaal geopereerd.

Hoewel deze bevindingen uit de eigen serie, wat betreft de geassocieerde syndromen anders dan myasthenia gravis, niet conclusief zijn, is het toch mede gezien het postoperatieve ontstaan van de myasthenie en het ontstaan van recidieven aan te bevelen, bij de aanwezigheid van een thymoom, een radicale thymo-thymectomie te verrichten.

Bij patiënten met myasthenie gravis worden in de medulla proliferende lymffollikels, de zgn. kiemcentra aangetroffen. In deze kiemcentra komen meer immunoglobulines voor dan in de kiemcentra van niet myasthene patiënten.

Ook zijn in de kiemcentra bij myasthene patienten B-lymfocyten waargenomen Volgens vele auteurs is het aantal kiemcentra in de thymus bij myasthene patienten groter dan bij niet myasthene patienten (Okabe, 1966, Goldstein, G , 1969, Habu, 1971; Veters, 1973)

De meningen over de betekenis van de kiemcentra bij myasthenia gravis lopen uiteen; ze kunnen in drie groepen worden ingedeeld

- A. De kiemcentra hebben geen relatie met leeftijd, geslacht van patienten met myasthenia gravis en met het ontstaan van remissie na thymectomie,
- B. Patienten met veel kiemcentra hebben een langere overlevingstijd na thymectomie en krijgen eerder een remissie van de myasthenie dan patienten met weinig kiemcentra,
- C. Hoe minder kiemcentra aanwezig zijn, des te beter is de prognose en des te eerder treedt er, een volledige remissie op na thymectomie

Volgens Habu (1971), Papatestas (1971) en Genkins (1975) worden bij patienten met een ernstige myasthenie meer kiemcentra aangetroffen dan bij patienten met een lichtere vorm van myasthenie Ook komen er bij die patienten, bij wie de myasthenie pas kort bestaat, minder kiemcentra voor dan bij patienten bij wie de myasthenie al geruime tijd aanwezig is

Bij patienten met myasthenie en een thymoom worden in het niet tumorreuze thymusweefsel ook kiemcentra aangetroffen

Een verband tussen de aard van de tumor, ernst van de myasthenie en aantal kiemcentra in het niet tumorreuze thymusweefsel, is in de geraadpleegde literatuur niet gevonden Deze bevindingen komen overeen met de resultaten van het eigen onderzoek (hoofdstuk VI 6 b)

In hoofdstuk IV 4 wordt de myasthenia gravis besproken

Myasthenia gravis mag tot de auto-immuunziekten worden gerekend Bij de patienten die hieraan lijden zijn in het serum antilichamen tegen dwarsgestreepte spierweefsel (AL-SP), antilichamen tegen acetylcholine receptoren (ACh-R), het histocompatibiliteits-antigeen (HLA-b8) en antinucleaire factoren (ANF) aantoonbaar

Van praktische betekenis is, dat bij alle patienten met myasthenia gravis en een thymoom deze AL-SP aanwezig zijn, en dat de afwezigheid van AL-SP bij myasthene patienten, de aanwezigheid van een thymoom uitsluit Myasthene patienten zonder AL-SP hebben derhalve geen thymoom

Indien bij patienten met een mediastinale tumor AL-SP aanwezig zijn, is deze tumor waarschijnlijk een thymoom

Bij 30 patienten uit het eigen onderzoek met myasthenia gravis en een thymoom werden AL-SP in het serum gevonden Het is niet aangetoond dat deze AL-SP de

neuromusculaire transmissie direct beïnvloeden. Deze AL-SP lijken meer specifiek voor het thymoom dan voor de myasthenie te zijn. Dit geldt ook voor de antinucleaire factoren (ANF).

Antilichamen tegen acetylcholine-receptoren (AL-ACh-R) zijn in het serum van 75 tot 85% van myasthene patienten aantoonbaar. Deze antilichamen tegen acetylcholine-receptoren kunnen degeneratieve veranderingen veroorzaken van de acetylcholinereceptoren, het aantal daarvan is bij de myasthene patienten dan ook verminderd. De spierzwakte kan door deze AL-ACh-R worden veroorzaakt.

Het HLA-B8 komt bij patienten met thymomen, met of zonder myasthenia gravis, in een lagere frequentie voor dan verwacht kan worden.

Antinucleaire factoren (ANF) komen bij myasthene patienten met een thymoom vaker (54%) voor dan bij myasthene patienten zonder thymoom (18%).

De betekenis van de lymfocyten bij myasthenia gravis is nog speculatief. De perifere lymfocyten van myasthene patienten blijken meer dan die van de patienten van de controlegroep in vitro gestimuleerd te worden door de aanwezigheid van ACh-R (gemeten aan de opname van de radioactief thymidine), terwijl daarentegen andere antigenen geen stimulerende werking hebben. Deze verhoogde gevoeligheid voor het ACh-R antigeen kan door een corticosteroidtherapie worden onderdrukt.

Het aantal T-lymfocyten daalt gedurende eerste negen maanden na thymectomie langzaam met  $\pm 30\%$  en dit aantal blijft daarna tot  $\pm 10$  jaar na de operatie constant.

Bij patienten met myasthenia gravis en een thymoom treedt echter na een thymothymectomie minder frequent een significante daling van T-lymfocyten op. Mogelijk kan deze langzame daling van T-lymfocyten het vertraagde effect verklaren dat bij myasthene patienten pas optreedt een half tot één jaar na de thymectomie c.q. de thymo-thymectomie.

Het effect van thymectomie bij myasthene patienten kan zijn, dat door het verwijderen van de thymus het antigeen dat de antilichaamsvorming aanzet of onderhoudt, ook wordt weggenomen. Immers in de kiemcentra is de aanwezigheid van B-lymfocyten waargenomen.

Voorts zijn ACh-R aangetoond in de myoïde cellen. Volgens Vincent (1978) is het mogelijk dat thymus-afhankelijke lymfocyten (T-lymfocyten) in vitro antilichamen tegen acetylcholine receptoren kunnen synthetiseren. Het is mogelijk dat onder invloed van het milieu intérieur van de thymus subpopulaties van T-lymfocyten door interactie met B-lymfocyten humorale antilichamen tegen ACh-R worden gevormd.

Goldstein, G. (1968, 1974, 1975, 1979) veronderstelt (hoofdstuk IV.4) dat bij patienten met myasthenia gravis een excessieve hoeveelheid thymopoetine (een humorale thymusfactor) vrijkomt, geproduceerd door het thymusepitheel, dat verantwoordelijk is voor het neuromusculaire bloc.

De indicaties voor thymectomie bij patienten met myasthenia gravis worden o.a. bepaald door de duur en de ernst van de myasthenie, de leeftijd van de patient en de reactie op de medicamenteuze therapie. Het vermoeden op de aanwezigheid van een

thymoom geldt echter als een absolute operatie-indicatie. De geringe operatie mortaliteit en de verbeterde pre- en postoperatieve behandelingsmethoden rechtvaardigen een ruimere indicatiestelling voor thymectomie.

De beste resultaten met thymectomie bij patiënten met myasthenia gravis worden verkregen bij jonge patiënten tot  $\pm 30$  jaar met een relatieve korte ziekteduur (korter dan 5 jaar). Complete remissies treden op na  $\pm 3$  jaar bij  $\pm 25\%$  van de patiënten, maar bij nog eens 25 tot 40% treedt een belangrijke verbetering op.

Deze resultaten zijn gunstiger dan die welke men kan verwachten na een uitsluitend medicamenteuze therapie. Recente publicaties wijzen echter ook op goede resultaten van thymectomie bij patiënten met myasthenia gravis, ouder dan 40 jaar, zowel mannen als vrouwen.

Bij ernstige vormen van myasthenia gravis is het percentage remissies en verbeteringen in het algemeen minder dan bij patiënten met een lichtere vorm van myasthenia gravis.

Deze bevindingen komen overeen met de resultaten van het eigen onderzoek (hoofdstuk VI.6.c).

Bij patiënten met thymomen komt myasthenia gravis voor in ongeveer 30 tot 45% van de gevallen, terwijl bij patiënten met myasthenia gravis in  $\pm 15$  tot 20% een thymoom wordt aangetroffen.

Bij de patiënten met myasthenia gravis uit het eigen onderzoek werden de thymomen voornamelijk ontdekt tussen het 45ste en 50ste levensjaar, terwijl bij patiënten zonder myasthenia gravis de tumoren zich voornamelijk manifesteerden tussen het 50ste en 55ste levensjaar.

Deze verschillen zijn minder uitgesproken dan in de literatuur wordt vermeld.

De meeste thymomen bij patiënten met myasthenia gravis waren van het gemengde niet spoelcellige type. Tussen de ernst van de myasthenie en de maligniteit of benigniteit van de tumor kon geen duidelijke relatie worden vastgesteld. Bij die patiënten, bij wie de myasthenie langer dan 1 jaar bestond, werden niet vaker maligne tumoren gevonden dan bij de patiënten die minder dan 1 jaar myasthenia gravis hadden; dit in tegenstelling tot de bevindingen van Genkins (1975) (hoofdstuk IV.5 en hoofdstuk VI.6.a). Patiënten met myasthenia gravis en een thymoom hebben echter dikwijls een slechtere levensverwachting dan patiënten met alleen myasthenie of alleen een thymoom; de myasthenie heeft ook een ernstiger en progressiever beloop.

Uit het eigen materiaal (hoofdstuk VI.11) lijkt het zo te zijn, dat de myasthenie een grotere invloed op de overlevingsfrequentie van patiënten met benigne tumoren heeft, dan op de overlevingsfrequentie van patiënten met een maligne tumor. De resultaten van thymo-thymectomie bij myasthenie patiënten zijn, wat betreft de myasthenie, slechter, dan bij patiënten zonder thymomen die thymectomie ondergingen.

Van de eigen patiënten met myasthenia gravis en een thymoom kreeg 25% een remissie, verbeterde de myasthenia gravis bij 19%, verbeterde noch verslechterde de myasthenie bij 16% en verslechterde de myasthenie bij 41%. Bij de patiënten met een

maligne thymoom verslechterde de myasthenie na de thymectomie steeds; deze patiënten hebben een zeer slechte prognose.

In vergelijking met de resultaten van Bernatz (1973) zijn de overlevingspercentages in de eigen serie lager bij de patiënten met een maligne thymoom en myasthenie. De oorzaak hiervan is niet duidelijk (tabel 31 en 32).

De reden waarom patiënten met myasthenia gravis en een thymoom veelal een ernstiger vorm van de myasthenie hebben, en waarom ze na thymo-thymectomie minder kans hebben op verbetering van de myasthenie is speculatief.

Het kan zijn dat een thymoom bij een myasthenie patiënt beschouwd moet worden als het eindstadium van een auto-immuunthymitis, een stadium van een auto-immuunproces waarin beschadiging van o.a. de acetylcholine-receptoren irreversibel is geworden.

Het kan ook zijn dat door het tumorreuze thymusweefsel een veranderde intrathymische differentiatie van T-lymfocyten plaatsvindt en/of door het tumorreuze weefsel humorale factoren worden geproduceerd, die in verband gebracht kunnen worden met auto-immuunziekten zoals myasthenia gravis.

Van de patiënten met myasthenia gravis en een thymoom overleed 21% ten gevolge van de myasthenie. In de groep patiënten met myasthenie en een maligne thymoom (13 patiënten) overleden er 4 ten gevolge van de myasthenie, binnen één maand na de operatie of biopsie. De vroege mortaliteit is bij de patiënten met een thymoom en myasthenia gravis duidelijk hoger (12%) dan bij de patiënten met een thymoom zonder myasthenie (3,6%) (zie hoofdstuk VI 11.a).

Bij het merendeel van de patiënten die postoperatief myasthenia gravis kregen na een niet radicale operatie, verergerde de myasthenie in de loop van de tijd (hoofdstuk IV.7, hoofdstuk VI.6, tabel 15). Het postoperatief ontstaan van myasthenia gravis wordt toegeschreven aan achtergebleven thymusweefsel.

Opvallend was dat de patiënten met preoperatief aanwezige myasthenia gravis significant vaker géén klachten en/of symptomen hadden ten gevolge van de tumor, dan de patiënten zonder myasthenie. Deze hadden vaak één klacht en/of symptoom (hoofdstuk VI.2.a). Waarschijnlijk wordt de tumor bij myasthenie patiënten eerder gediagnostiseerd.

In Hoofdstuk V worden symptomatologie, diagnostiek en behandeling van de eigen serie thymustumoren besproken.

Het merendeel van patiënten met thymomen heeft geen klachten en/of symptomen. Klachten en/of symptomen kwamen bij patiënten met maligne thymomen significant meer voor dan bij patiënten met benigne tumoren. De klachten en/of symptomen worden voornamelijk verklaard door compressie en/of invasie van de organen of structuren die in de nabijheid van de thymus liggen.

Bij 75% van de patiënten werd de tumor bij toeval op röntgenfoto's ontdekt en voor

25% van de patienten waren de klachten en/of symptomen een reden zich onder medische behandeling te stellen. Het percentage (toevalsbevinding) 75% is hoog in vergelijking met de desbetreffende literatuuropgave van 40 tot 50%. Met behulp van rontgenfoto's van de thorax in voor- achterwaartse en dwarse richting, zonodig aangevuld met planigrammen van het voorste mediastinum, kon in bijna alle gevallen de tumor worden gediagnostiseerd. Slechts in 5 gevallen waren de tumoren met een doorsnede van een half tot twee centimeter niet zichtbaar op de thoraxfoto's. Bij 14% der tumoren waren kalkdepôts zichtbaar. De thoroscopie bleek in dit onderzoek een waardevolle onderzoeksmethode. De computer tomografie werd slechts bij 2 patienten als diagnostisch hulpmiddel aangewend. Deze niet-invasieve onderzoeksmethode lijkt een zeer waardevolle bijdrage voor de diagnostiek van de thymustumoren te kunnen leveren.

Het laboratoriumonderzoek geeft met betrekking tot de diagnostiek, weinig informatie. Een uitzondering hierop vormt de aanwezigheid of afwezigheid van antilichamen tegen dwarsgestreept spierweefsel bij patienten met myasthenia gravis. Bij 73% van de patienten kon de diagnose thymustumor met vrij grote zekerheid worden gesteld.

Hoofdstuk VI gaat over de statistische bewerking en de bespreking van het eigen patienten materiaal.

Een thymustumor is een zeldzaam voorkomend gezwel. Van de mediastinale tumoren blijken echter 9 tot 13% thymustumoren te zijn. Het eigen onderzoek betreft 126 (69%) benigne en 56 (31%) maligne thymomen. De in dit onderzoek besproken thymustumoren worden als maligne beschouwd, indien ze het thymuskapsel doorgroeien al of niet gepaard gaande met infiltratie van omgevende weefselstructuren. De meeste tumoren kwamen voor tussen het 40ste en 60ste levensjaar. De gemiddelde leeftijd varieerde van 43 tot 52 jaar.

Bij slechts 11 patienten jonger dan 20 jaar kwam een thymustumor voor.

Geen significante relatie bestond er tussen leeftijd en geslacht van de patienten en het histologische type van de tumor. Deze gegevens komen overeen met de bevinding uit de literatuur.

Klinisch benigne tumoren kunnen na jaren opeens infiltratief groeien. Bij 16 patienten was de klinisch benigne tumor 1 tot 20 jaar aanwezig, voordat infiltratieve groei aanleiding gaf tot verdere klinische diagnostiek en therapie. Acht (8/16) patienten (50%) overleden aan de gevolgen van de tumor.

Een overzicht van de localisatie van de thymustumoren wordt gegeven in hoofdstuk VI.4.a, tabel 6 en 7. Drie thymustumoren waren gelocaliseerd in de cervicale regio.

De meeste tumoren (57,5%) lagen in het bovenste 1/3 van het mediastinum anterius en slechts 3,9% was gelocaliseerd in het onderste 1/3 van het mediastinum. Een verdeling van de thymustumoren naar localisatie in de thymus wordt weerge-



geven in hoofdstuk VI.4.b, tabel 7. 54 Tumoren (29,8%) breiden zich uit in beide kwabben. Bij 98 patienten (54,1%) bleef de tumor beperkt tot slechts een deel van één kwab. Geen verschil was aanwezig wat betreft de localisatie in de linker of rechter thymuskwab.

De relatie tussen het histologisch type van de tumor en de localisatie in de thymus wordt gegeven in hoofdstuk VI.4.c, tabel 8 en 9. Het blijkt dat bij de groep van maligne tumoren zich meer epitheliale en gemengde typen in beide kwabben uitbreiden, dan bij de groep van de benigne tumoren.

In hoofdstuk VI.5 wordt de betekenis van de histologie besproken. Infiltratie van het thymuskapsel en verkleefing van de tumor met de omgevende weefsels werd het meest aangetroffen bij de overwegend epitheliale en gemengde thymomen (hoofdstuk VI 5).

De meeste maligne thymomen waren van het epitheliale niet spoelcellige type (61%) en het gemengde niet spoelcellige type (48%).

Tevens bleek dat van de irresectabele tumoren de meeste behoorden tot het epitheliale (48%) en het gemengde niet spoelcellige type (38%).

Het merendeel der recidieven kwam voor bij de niet-spoelcellige epitheliale tumoren. Bij de klinisch benigne thymomen met sterke cytonucleaire atypie bleek histologisch vaker kapseldoorgroei aanwezig, nl. in 3 van de 10 gevallen (33%), dan bij de klinisch benigne thymomen met geen of slechts weinig cytonucleaire atypie, nl. bij 2 van de 121 (1,6%). Deze bevindingen wijzen op de relativiteit van de diagnose klinisch benigne.

Het gewicht van de maligne en de benigne tumoren verschilde niet significant. Evenmin is er bij maligne en benigne tumoren een duidelijk verschil wat betreft histologisch type en gewicht.

De meeste metastasen werden intrathoracaal gevonden bij de epitheliale en gemengde tumoren van het niet spoelcellige type. Perifere metastasen werden aangetroffen bij 2 patienten met een carcinoid van de thymus.

De chirurgische therapie van de tumoren en de resultaten van het eigen onderzoek worden besproken in hoofdstuk V.4.a en hoofdstuk VI 7.

Als absolute contra-indicatie voor chirurgische therapie wordt beschouwd: zo'n slechte cardiorespiratoire toestand dat het operatiesico onaanvaardbaar wordt.

Op inoperabiliteit duiden: massale ingroei in de vena cava, pulmonale vaten, hart, diaphragma, thoraxwand en trachea en bovendien de aanwezigheid van pleuritis carcinomatosa en metastasen op afstand.

Uit het eigen onderzoek en uit de geraadpleegde literatuur blijkt dat een radicale thymo-thymectomy de beste therapie is voor de behandeling van thymustumoren.

Onder een radicale thymo-thymectomy wordt verstaan: het verwijderen van de

tumor met al het resterende intrathoracale en cervicale thymusweefsel, het perithymische vet tot aan de nervi phrenici en, indien mogelijk, alle weefselstructuren die bij het tumorproces betrokken zijn, dus ook weefselstructuren die „verkleefd” zijn met de tumor.

Verskillende argumenten pleiten hiervoor:

1. In achtergebleven thymusweefsel kan tumorrecidief ontstaan. Slechts bij  $\pm 55\%$  beperkte de tumor zich tot een deel van een kwab.  
In het eigen onderzoek ontstonden de meeste recidieven bij niet radicaal geopeerd patiënten: bij 38% (15/39) (hoofdstuk VI.7.d, tabel 22).
2. Het ontstaan van een geassocieerd syndroom of het verslechteren hiervan kan worden toegeschreven aan een niet radicale thymo-thymectomy of thymectomy.
3. Ectopisch thymusweefsel komt voor in het perithymische vet.
4. Bij klinisch benigne tumoren kan er toch kapseldoorgroei voorkomen.

De mediane sternotomie wordt als de meest geschikte toegangsweg voor het verrichten van een radicale thymo-thymectomy of thymectomy beschouwd.

Uit het onderzoek bleek ook dat postero-laterale thoracotomie de minst geschikte toegangsweg vormt voor het verrichten van een radicale thymo-thymectomy. Zonodig kan een mediane sternotomie worden gecombineerd met een laterale thoracotomie.

Om het cervicaal gelegen thymusweefsel mede te kunnen reseceren kan aan de mediane sternotomie een dwarse incisie ter hoogte van de onderpolen van de schildklier toegevoegd worden.

Thymectomy bij patiënten met myasthenia gravis volgens de transcervicale route wordt gepropageerd door Kirschner, 1969; Kark, 1971; Papatestas, 1975 en Slater, 1978. Tegenstanders van deze methoden achten een radicale thymectomy via een transcervicale route niet mogelijk en zeker niet indien er een thymoom aanwezig is. Slater (1978) vond in zijn serie patiënten, die een thymectomy via de transcervicale route ondergingen bij  $\pm 14\%$  een thymoom bij toeval.

Hoewel sommige auteurs adviseren de door metastasen aangetaste lymfklieren, gelegen in de retrothymische regio, langs de arteria en vena mammaria interna, in de intercostaalruimten en langs de vena anonyma, mede te reseceren, is het voordeel van deze ingreep vooralsnog niet aantoonbaar. Dit te meer daar de meeste patiënten met thoracale lymfkliermetastasen postoperatief radiotherapie kregen. Wel worden goede resultaten beschreven van het mede verwijderen van geïsoleerde pleurametastasen.

De complicaties van de operatieve ingreep waren bij de eigen patiëntenserie gering,

en worden weergegeven in tabel 18, hoofdstuk VI.7 a en tabel 23 hoofdstuk VI.11.a.

De gevolgen van niet radicale chirurgie van thymustumoren kunnen zijn:

- A. Een tumorrecidief;
- B. Het postoperatief ontstaan van een geassocieerd syndroom;
- C. De verergering van een reeds preoperatief aanwezig syndroom.

Van de niet radicaal geopereerde thymomen bedroeg het recidief percentage 25 bij benigne thymomen en bij de maligne 60.

In totaal kreeg 38% van de niet radicaal geopereerde patienten een recidief 8 Patienten die niet radicaal werden geopereerd, kregen een postoperatief syndroom 1 tot 7 jaar na de eerste operatie 6 maal betrof het myasthenia gravis, 1 maal hypogammaglobulinaemie en 1 maal auto-immunohaemolytische anaemie

Van de 16 patienten die een tumor recidief kregen, overleden er 11 ten gevolge van de tumor; 5 patienten zijn nog in leven

Recidieven van benigne thymomen kunnen infiltratieve groei tonen. Dit kwam voor bij 3 patienten

Recidieven dienen zo mogelijk behandeld te worden door radicale exstirpatie, gevolgd door radiotherapie

De resultaten van de radiotherapie zijn beschreven in hoofdstuk V.5 4 b, tabel 35, hoofdstuk VI.8.

De indicaties waren: een niet radicale operatie, inoperabiliteit, tumorrecidief en radicale operaties bij tumoren die histologisch kapseldoorgroei toonden. Bij 29% (15/52) van de patienten traden complicaties op ten gevolge van de radiotherapie, het meest kwam longfibrose voor.

Epitheliale niet spoelcellige tumoren lijken minder gevoelig voor radiotherapie te zijn dan de andere tumoren (hoofdstuk VI.8.b).

Uit het onderzoek blijkt dat bij niet radicaal geopereerde patienten nabestraling met 4500 RAD of meer resulteert in significant minder recidieven dan geen nabestraling of nabestraling met minder dan 4500 RAD. Verder bleek, dat bij de niet radicaal geopereerde patienten, die postoperatief, geen radiotherapie kregen, significant meer myasthenia gravis postoperatief voorkwam dan bij de niet radicaal geopereerde patienten die postoperatief wel radiotherapie kregen van 4500 RAD of meer.

Het belang van preoperatieve radiotherapie, alsmede van postoperatieve radiotherapie bij radicaal geopereerde patienten kon in dit onderzoek niet worden aangetoond.

Over de resultaten van de medicamenteuze therapie van inoperabele tumoren en metastasen zijn nog weinig hoopgevende resultaten bekend.

## Summary and conclusions.

In chapter I anatomy, embryology and the ectopic thymic tissues are discussed. The two thymic lobes are both encapsulated; they vary in size. The lobes are divided into lobules by connective tissue septa. Each thymic lobe consists of a cortex rich in lymphocytes and a medulla poor in lymphocytes. The arterial vascularization is variable and complex. The large arteries originate mainly from the internal mammary artery and the pericardiophrenic artery, less often from other arteries. The arteries pierce the thymic capsule at the level of the connective tissue septa and here give origin to the interlobular arteries that further ramify into smaller lobular arteries. In the cortex, these lobular arteries constitute a capillary reticulum. The capillaries in the medulla are in close contact with the Hassall corpuscles.

Through numerous arterio venous anastomoses the blood is drained via the interlobular veins to a large vein situated between the two thymic lobes, and to two small marginal veins that run along the lateral edges of the lobes.

The arteries and the veins are surrounded by an uninterrupted perivascular space which varies in size. Lymphocytes, leucocytes, plasma cells and other cells are encountered in this space. The thymus has exclusively efferent lymphatic vessels, connected with the perivascular space. The lymphocytes in superficial localizations drain to the supra-, pre- and retrothymic lymphatic glands, to the peribronchial and cervical lymphatic glands and to the thoracic duct.

The innervation of the thymus is still obscure.

In the embryo, the thymus in the fifth week develops bilaterally from the ventral portion of the entoderm of the internal germ layer. At a later stage, the ectodermal cortex develops, an entodermal cytoplasmatic reticulum surrounded by a mesenchymal capsule. Capillaries pierce the capsule and inside the thymus develop into large blood vessels. Subsequently, the first lymphoblasts appear in the subcortical zone.

Lymphoid stem cells produced in bone marrow and fetal liver migrate to the thymus. In the twelfth week, the Hassall's corpuscles appear in the medulla; they probably originate from entodermal epithelium. In the eighth week the two thymic lobes descend to the trigonum thymi. Normally, at this stage a separation occurs between the thymic lobes and the inferior parathyroid gland, but in 20 to 30% this separation is incomplete and the parathyroid glands are localized in the upper poles of the thymus as well as in the parathymic tissue.

The ectopic thymic tissue can be found along the entire tract of descent of the thymus. Ectopic tissue is present in the cervical region in about 20% of humans, usually close to the inferior parathyroid glands and the thyroid gland. The frequent presence of extracapsular thymic tissue in the perithymic fat has been described by Masaoka (1975) and Rzepecki (1975). Cystic degeneration of thymic tissue is more frequent in ectopic tissue in a cervical localization than in the normally localized thymus. Malignant degeneration of ectopic thymic tissue exclusively has been described.

The view that ectopic thymic tissue originated due to embryogenic anomalies shows a greater tendency to malignant degeneration than the normally localized thymic tissue remains to be proved.

Myoid cells may be encountered in the medulla.

Antibodies against striated muscle tissue that react with these myoid cells have been demonstrated. The presence of ACh-R in these myoid cells has been described by Aharonov (1975) and Kao (1977). The medulla also contains the Hassall's corpuscles, characteristic of the thymus. The number of Hassall's corpuscles is maximal around puberty. This number can be influenced strongly by various pathological processes. The presence of antigens in Hassall's corpuscles has been described. Hassall's corpuscles are dynamic structures and they may be regarded as a terminal stage of the process of differentiation of the epithelium. Their number and the degree of differentiation depend at least partially on antigenic stimulation. Opinions vary concerning the function of the Hassall's corpuscles, according to Kostowieki (1963), Hirokawa (1969), Blau (1973) and Gaudecker (1974), phagocytosis of lymphocytes and leucocytes occurs in Hassall's corpuscles. Burnet (1962) and Kouvalainen (1964) state that elimination of autoreactive lymphocytes occurs in Hassall's corpuscles. Possibly, Hassall's corpuscles just as the thymic epithelium play a part in cellular immunity and are of importance for immunological control.

In chapter II, the morbid anatomy of the thymic tumors is discussed. The group of thymic tumors comprises thymomas, thymic cysts, thymolipomas and carcinoid tumors. According to a number of studies, the granulomatous thymoma is a primary localization of the nodular sclerotic type of Hodgkin's disease in the thymus, and for this reason these tumors are not included in this study.

In this thesis, the term „thymoma” designates tumors that originate from thymic epithelium and lymphocytes. The classification of the thymomas studies is based on the degree of representation of epithelial cells and lymphocytes, and on the appearance of the epithelium. This classification is shown in chapter II.2.

Chapter III deals with the functions of the thymus. The thymus is of essential importance for the development and maintenance of the immunological system. On the basis of the structure and the cellular populations in the thymus, 5 compartments may be distinguished:

- a. the “outer” or subcapsular cortex: here, the lymphoid stem cells originating from the bone marrow proliferate into new small thymocytes;
- b. the “inner” cortex: the place where the newly formed thymocytes migrate. These thymocytes do not proliferate further and possess the characteristics specific of the thymus. They leave the thymus at the corticomedullary zone or migrate further to the medulla;
- c. the medulla: this contains fewer thymocytes than the cortical zones. The medullary

- thymocytes have many of the qualities of the peripheral T-lymphocytes;
- d. the perivascular space: through this space, the thymocytes leave the thymus;
- e. the central thymic area localized in the medulla near the base of the lobules; in this area, B-lymphocytes are encountered.

The largest numbers of thymocytes are found in the cortex. These thymocytes are much more immature than the medullary thymocytes. Under the influence of the milieu intérieur of the thymus, the thymocytes undergo maturation to mature thymus-dependent T-lymphocytes. The T-lymphocytes may be immuno-incompetent or immuno-competent. The T-lymphocytes are encountered in blood, spleen and lymphatic glands. In view of the results of experiments with thymic transplantation, it is assumed that two phases may be distinguished in the process of maturation of the T-lymphocytes under the influence of the thymus

The first phase of maturation is characterized by interaction between the lymphoid stem cell originating from the bone marrow and the thymic epithelium, possibly by means of a cellular contact.

The second phase is controlled by humoral factors produced by thymic epithelial cells. These humoral thymic factors may exert their action inside as well as outside the thymus. The thymic factors are divided into 3 groups on the basis of their origin:

1. the thymic tissue extracts;
2. the thymus-dependent factors that are isolated from blood;
3. the factors produced by thymic epithelial cells cultured in vital (supernatants)

With advancing age, the thymus undergoes involution, which is associated with a decrease of cellular immunity. This is probably a result, among other things, of a reduced activity of various thymic factors and of a decreased capacity of the thymic epithelium to produce mature T- (thymus-dependent) lymphocytes.

A relationship is postulated between the decrease of thymic function and the increased incidence of autoimmune diseases, malignancies, especially of the lymphoreticular system and infectious disease.

Disorders of the development of lymphoid stem cells, T-lymphocytes and B-lymphocytes or their absence may give rise to the occurrence of immunodeficient diseases.

Chapter IV contains the associated syndroms in particular myasthenia gravis, the association with thymomas and the surgical results from the literature. All specified subjects are compared with the result of the own research as mentioned in chapter VI.

A large number of diseases (associated syndromes) that are sometimes classified among the autoimmune diseases occur in patients with thymomas (chapter IV. 4 1., chapter VI. 10, table 28).

The most frequent associated syndromes are: myasthenia gravis, pure red cell aplasia and other types of cytopenia, and hypogammaglobulinemia. An associated syndrome may also occur after exstirpation of a thymoma. The role of the thymus thymomas in regard to the associated syndromes is still unknown. Thymectomy in patients with

P. R. C. A. without a thymoma is reported to give good results by Soutter (1960), Hirst (1967) and Kaung (1968), but Schmid (1965), Harvard (1970) and Barnes (1973) report less good results.

In our own series, a preoperative syndrome existed in 8 patients, while a postoperative syndrome occurred in 4 (chapter VI.10, tabel 28). Myasthenia gravis was present preoperatively in 36 patients with a thymoma, while in 6 the myasthenia gravis developed postoperatively (chapter VI.3, table 3, chapter VI.6, tabel 15).

Among the 5 patients not subjected to radical operation, there were only 2 in whom the associated syndrome improved after supplementary radiotherapy and drug treatment. Of those subjected to radical operation, only 2 nevertheless developed a postoperative syndrome and the third patient with a preoperative syndrome died as the consequence of the tumor. The 6 patients who developed myasthenia gravis postoperatively had all been subjected to non-radical surgery.

Although these personal findings are not conclusive in regard to associated syndromes apart from myasthenia gravis, the postoperative occurrence of the myasthenia and the development of recurrence nevertheless suggest that in the presence of a thymoma, radical thymo-thymectomy is advisable.

In patients with myasthenia gravis, proliferating lymphatic follicles, the so-called germinal centers were encountered in the medula. These germinal centers contain more immunoglobulins than the germinal centers of non-myasthenic patients.

The germinal centers of myasthenic patients were also seen to contain B-lymphocytes. According to many authors, the numbers of germinal centers in the thymus in myasthenic patients are larger than in non-myasthenic patients (Okabe, 1966; Goldstein, G., 1969; Habu, 1971; Vettters, 1973).

Opinions differ concerning the importance of the germinal centers in myasthenia gravis; they may be classified into three groups:

- A. the germinal centers are not correlated with age or sex of patients with myasthenia gravis, nor is the occurrence of remission after thymectomy;
- B. patients with many germinal centers survive longer after thymectomy, and a remission of the myasthenia occurs sooner in them than in patients with few germinal centers;
- C. the fewer germinal center present, the better the prognosis after thymectomy, and the sooner the operation will be followed by a complete remission.

According to Habu (1971), Papatestas (1971), and Genkins (1975), more germinal centers are observed in patients with severe than in patients with milder forms of myasthenia. Also, germinal centers are fewer in patients with recent myasthenia than in those with myasthenia of long standing.

In patients with myasthenia and a thymoma, germinal centers are also encountered in the non-tumorous thymic tissue.

The literature consulted does not mention any correlation between the nature of the

tumor, severity of the myasthenia and numbers of germinal centers in the non-tumorous thymic tissue. This is in agreement with the results of the personal study (chapter VI.6.b.).

Myasthenia gravis is discussed in chapter IV.4. Myasthenia gravis may be classified among the autoimmune diseases. In the serum of patients suffering from this disease, antibodies can be demonstrated against striated muscle tissue (AB-SM), as well as antibodies against acetylcholine receptors (ACh-R), the histocompatibility antigen (HLA-B8), and antinuclear factors (ANF).

As a fact of practical importance, these AB-SM are present in all patients with myasthenia gravis and a thymoma, and their absence in a patient with myasthenia excludes the presence of a thymoma. In other words, myasthenic patients without AB-SM do not have a thymoma. If AB-SM is demonstrable in patients with a mediastinal tumor, this tumor is probably a thymoma.

AB-SM was found in 30 patients in this personal serie with myasthenia gravis and a thymoma. It has not been demonstrated that these AB-SM directly influence neuromuscular transmission. These AB-SM appear to be more specific of the thymoma than of myasthenia. The same holds true of the anti-nuclear factors (ANF).

Antibodies against acetylcholine receptors (AB-ACh-R) are demonstrable in the serum of 75 to 85% of patients with myasthenia.

These antibodies against acetylcholine receptors may bring about degenerative alterations of the acetylcholine receptors, the number of which consequently is reduced in patients with myasthenia.

The muscular weakness may be caused by these AB-ACh-R.

HLA-B8 occurs with a lower frequency than expected in patients with thymoma, with or without myasthenia gravis.

Antinuclear factors (ANF) occur in myasthenic patients with a thymoma more often (54%) than in myasthenic patients without a thymoma (18%).

The role of the lymphocytes in myasthenia gravis is still a matter of conjecture. Demonstrably, the peripheral lymphocytes of myasthenic patients are stimulated in vital by presence of ACh-R (determined from the uptake of radioactive thymidine) more than those of patients of the control group, where as other antigens do not exert any stimulating action. This enhanced sensitivity to the ACh-R antigen may be suppressed by corticosteroid treatment.

The number of T-lymphocytes decreases slowly by about 30% during the first 9 months after thymectomy, and subsequently remains constant until about 10 years after the operation. However, in patients with myasthenia gravis and a thymoma, a significant decrease of T-lymphocytes occurs less frequently after thymo-thymectomy. Possibly, this slow decrease of T-lymphocytes explains the delayed effect that occurs in myasthenic patients 6 months to 1 year after thymectomy or thymo-thymectomy.

The effect of thymectomy in myasthenic patients may be that removal of the thymus also eliminates the antigen that precipitates or maintains antibody production; the presence of B-lymphocytes has been observed in the germinal centres.



ACh-R have also been demonstrated in the myoid cells. According to Vincent (1978), thymus-dependent lymphocytes (T-lymphocytes) may synthesize antibodies against acetylcholine receptors in vital. Under the influence of the milieu intérieur of the thymus, sub-populations of T-lymphocytes may produce humoral antibodies against ACh-R by interaction with B-lymphocytes.

Goldstein, G. (1968, 1974, 1975 and 1979) supposes (chapter IV.4.) that in patients with myasthenia gravis an excessive amount of thymopoietin (a humoral thymus factor) is released that is produced by the thymic epithelium, and that this causes the neuromuscular block. The indications for thymectomy in patients with myasthenia gravis depend among other things on the duration and the severity of the myasthenia, the patient's age and the response to drug treatment. Suspicion of presence of a thymoma should be regarded as an absolute indication for surgery. The low surgical mortality and the improved methods of pre- and postoperative treatment justify a more liberal interpretation of the indication for thymectomy.

Thymectomy in myasthenia gravis gives the best results in young patients up to about 30 years, whose disease is of relatively brief standing (less than 5 years). Complete remissions occur after about 3 years in about 25% of the cases, but significant improvement is seen in another 25 to 40%. These are more favorable results than may be expected after treatment with drugs only. However, recent publications also point to good results of thymectomy in patients with myasthenia gravis over 40 years of age, men as well as women (Genkins, 1975; Buckingham, 1976; Papatestas, 1978; Slater, 1978). In severe forms of myasthenia gravis, the proportion of remissions and improvement is generally smaller than in patients with milder forms of the disease. These findings are in agreement with the results of the personal study (chapter VI.6.c.).

Of the patients with thymoma, 30 to 45% have myasthenia gravis, while of the patients with myasthenia gravis, about 15 to 20% have a thymoma (chapter IV.5.). In the myasthenia gravis patients in our own study, most thymomas were discovered between the 45th and 50th years of life, whereas in patients without myasthenia gravis, the tumors manifest themselves mostly between the 50th and the 55th year. These differences are less pronounced than those reported in the literature.

Most of the thymomas in patients with myasthenia gravis were of the mixed non-fusocellular type. No clear correlation could be established between the severity of the myasthenia and the malignant or benign nature of the tumor. Malignant tumors were not encountered more often in patients with myasthenia of longer than one year's standing than in those who had had the disease for a shorter period of time. This is in contradiction to the findings described by Genkins (1975) (chapter IV.5. and chapter VI.6.a.). However, patients with myasthenia gravis and a thymoma have a shorter expectation of survival than patients with only myasthenia or only a thymoma; also, the myasthenia runs a more severe and progressive course.

Findings in our own material (chapter VI.11.) suggest that the myasthenia affects the frequency of survival to a higher degree in patients with a benign than in patients with a malignant tumor.

The results of thymo-thymectomy in myasthenic patients are less favorable where the myasthenia is concerned than in patients without thymomas subjected to thymectomy (chapter IV.4.).

Of our own patients with myasthenia gravis and a thymoma, 25% achieved a remission, while the myasthenia gravis improved in 19%, remained unchanged in 16% and was aggravated in 41%. In patients with a malignant thymoma, the myasthenia was always aggravated after thymectomy, these patients have a highly unfavorable prognosis.

In our own series, the proportions of survival of patients with a malignant thymoma and myasthenia are less good than those reported by Bernatz (1973). The cause of this is not clear (Tables 31 and 32).

It is also doubtful why patients with myasthenia gravis and a thymoma as a rule have a more severe form of the myasthenia, and why their chance of improvement of the myasthenia after thymo-thymectomy is less good.

Perhaps, a thymoma in a myasthenic patient should be regarded as the terminal stage of an autoimmune thymitis, a stage of an autoimmune process when damage to among other things the acetylcholine receptors has become irreversible. Another possibility is that the tumorous thymic tissue causes a changed intrathymic differentiation of T-lymphocytes and/or that the tumorous tissue produced humoral factors that play a part in autoimmune diseases such as myasthenia gravis.

It is interesting to note that exstirpation of a thymoma has less favorable effects on the myasthenia gravis than radical thymectomy. Of the patients with myasthenia gravis and a thymoma, 21% died from the myasthenia. In the group of patients with myasthenia gravis and a malignant thymoma (13 patients), 4 died from the myasthenia within one month after operation or biopsy. Early mortality is clearly higher in patients with a thymoma and myasthenia gravis (12%) than in patients with a thymoma without myasthenia (3.6%) (see chapter VI.11.a.)

In most of the patients who developed myasthenia gravis after a non-radical operation, the myasthenia gradually grew worse (chapter IV 7., chapter VI.6, Table 15). The postoperative development of myasthenia gravis is attributed to thymic tissue left behind. Most patients with thymomas have no complaints and/or symptoms.

Significantly more complaints and/or signs occurred in patients with malignant thymomas than in those with benign tumors. The complaints and/or signs are attributed largely to compression and/or invasion of organs or structures in the vicinity of the thymus.

As a notable fact, patients in whom myasthenia gravis was present prior to operation, significantly more often had no complaints and/or signs due to the tumor than patients without myasthenia. The latter frequently had complaints and/or signs (chapter VI.2.a.). It seems plausible that the tumor is discovered sooner in patients with myasthenia.

In chapter V symptomatology, diagnosis and treatment of the own series thymus-tumors is discussed.

The diagnostic methods are discussed in chapter V.2.

In 75% of the patients, the tumor was detected fortuitously in radiograms, while in 25% of the cases, the complaints and/or signs had prompted the patients to seek medical aid. The proportion of 75% fortuitous findings is large compared with the corresponding data in the literature, 40 to 50%. In nearly all cases, the tumor could be diagnosed with the aid of chest X-rays in the sagittal and transverse projections, if necessary supplemented with planigraphy of the anterior mediastinum. It was in only 5 cases that tumors with a diameter of one-half to two centimeters were not visible in the chest X-rays. In 14% of the tumors, calcium deposits could be discerned in the X-ray. Thoracoscopy was found to be a valuable method of examination in this study. Computer tomography was applied as a diagnostic aid in only 2 patients. This non-invasive method of examination promises to become very valuable in the diagnosis of thymic tumors.

Laboratory examinations provide little information of diagnostic use. An exception to this rule is the presence or absence of antibodies against striated muscle tissue in patients with myasthenia gravis. In 73% of the patients, the diagnosis of a thymic tumor could be made with a fairly good degree of certainty.

Chapter VI treats the statistical medical adaption of the own patients.

Although thymic tumors are rare, they account for 9 to 13% of all mediastinal tumors. The personal study comprised 126 (69%) benign and 56 (31%) malignant thymomas. In this investigation, thymic tumors were classified as malignant in case of penetration of the thymic capsule, with or without infiltration of adjacent tissue structures. Most tumors occurred between the ages of 40 and 60 years. The average age varied from 43 to 52 years. Only 11 of the patients with a thymic tumor were younger than 20 years (chapter VI.3., Table 5).

There existed no significant correlation between patients' age and sex and the histological type of the tumor. This is in agreement with statements in the literature. Tumors that have remained clinically benign for years may suddenly start infiltrative growth. In 16 patients the clinically benign tumor had been present for 1 to 20 years before infiltrative growth prompted further clinical diagnostics and treatment. Eight (8-16) patients (50%) died from the effect of the tumor.

The localization of the thymic tumors is reviewed in chapter VI.4.a., Tables 6 and 7). Three thymic tumors were localized in the cervical region.

Most of the tumors (57.5%) were situated in the upper one-third of the anterior mediastinum, and only 3.9% were localized in the lower one-third of the mediastinum. A classification of thymic tumors according to their localizations in the thymus is shown in chapter VI.4.b., Table 7. 54 Tumors (29.8%) showed spread in both lobes. In 98

patients (54.1.%), the tumor remained restricted to a part of one lobe. The left- and right-sided thymic lobes were affected in equal measure.

The relationship between the histological type of the tumor and the localization in the thymus is described in chapter VI.4.c., Tables 8 and 9. We find that more epithelial and mixed types had spread to both lobes in the group of malignant than in the group of benign tumors. The importance of the histology is discussed in chapter VI.5. Infiltration into the thymic capsule and adhesion of the tumor to the adjacent tissues was encountered most often in the predominantly epithelial and mixed thymomas (chapter VI.5.).

Most malignant thymomas were of the epithelial non-fusocellular type (61%) and the mixed non-fusocellular type (48%).

In addition we find that of the non-resectable tumors most belonged to the epithelial (48%) and the mixed non-fusocellular types (38%).

Recurrences were seen in cases of non-fusocellular epithelial tumors.

Penetration of the capsule was seen more often in the clinically benign but histologically malignant tumors (viz. in 3 out of 10 cases) (33%) than in clinically benign and histologically benign tumors, viz. in 2 out of 121 (1.6%). This fact demonstrates the relative character of the diagnosis of clinical benignancy.

There were no significant differences in weight between the malignant and the benign tumors, or between different histological types.

Most metastases were encountered in the chest in the epithelial and mixed tumors of the non-fusocellular type. Peripheral metastases were observed in 2 patients with a carcinoid of the thymus.

The surgical treatment of the tumors and the results of our own investigation are discussed in chapter V.4.a. and chapter VI.7.

Surgical treatment is regarded as absolutely contraindicated if the cardio-respiratory condition is so bad that the risk of surgery is unacceptable.

Elements suggesting inoperability are: massive invasion into the vena cava, the pulmonary vessels, the heart, the diaphragm, the chest wall and the trachea, and also the presence of carcinomatous pleurisy and of distal metastases.

Both our personal study and the literature consulted justify the conclusion that radical thymo-thymectomy is the treatment of choice of tumors of the thymus.

By radical thymo-thymectomy is meant: removal of the tumor with all the remaining intrathoracic and cervical thymic tissue, the perithymic fat down to the phrenic nerves and, if possible, all tissue structures involved in the tumorous process, including tissue structures with „adhesion” to the tumor. Several arguments support this view:

1. Recurrence of the tumor may develop in thymic tissue left behind. It was only in about 55% that the tumor was restricted to a part of one lobe.

In our own material most recurrences developed in patients not subjected to radical operation, viz. in 38% (15/39) (chapter VI.7.d., Table 22).

2. Occurrence of an associated syndrome or activation of this disease may be attributed to a non-radical thymectomy of thymectomy.
3. Ectopic thymic tissue may be present in the perithymic fat.
4. In clinically benign tumors, penetration of the capsule may nevertheless occur.

Median sternotomy is regarded as the most appropriate approach for radical thymo-thymectomy or thymectomy.

The investigation also led to the conclusion that posterolateral thoracotomy is the least suitable approach for radical thymo-thymectomy. If necessary, a median sternotomy may be combined with a lateral thoracotomy.

To enable resection of thymic tissue in cervical localizations as well, Jaretzki (1977) combined the median sternotomy with a transverse incision at the level of the lower poles of the thyroid.

Thymectomy in patients with myasthenia gravis by the transcervical approach is advocated by Kirschner (1969), Kark (1971), Papatestas (1975) and Slater (1978). Critics of these methods regard radical thymectomy by a transcervical approach as not feasible, particularly not if a thymoma is present. Slater (1978) in his series of patients subjected to thymectomy by the transcervical approach fortuitously discovered a thymoma in about 14%.

Although a number of authors recommend also to resect the lymph nodes affected by metastases localized in the retrothymic region, along the internal mammary artery and vein, in the intercostal spaces and along the anonymus vein, any benefit from this intervention is not demonstrable as yet, particularly since most patients with thoracic lymph node metastases were irradiated after operation.

Good results have been reported, on the other hand, of the additional resection of isolated pleural metastases.

Complications of the operation have been slight in our personal series of patients; they are presented in Table 18, chapter VI.7.a. and Table 23, chapter VI.11.a.

Non-radical surgery of thymic tumors may have the following consequences:

- A. recurrence of the tumor;
- B. postoperative occurrence of an associated syndrome;
- C. aggravation of a pre-existent syndrome (chapter VI.c.d. Tables 20 and 24 chapter V.4.a.4.).

After non-radical operations, 25% of the benign and 60% of the malignant thymomas recurred.

In all, 38% of the patients subjected to non-radical operation suffered a recurrence. Eight patients operated on by a non-radical method developed a postoperative syndrome 1 to 7 years after the first operation: myasthenia gravis in 6 cases, and hypogammaglobulinemia and auto-immunohemolytic anemia in 1 case each.

Out of the 16 patients who suffered a recurrence of the tumor, 11 died from the tumor; 5 patients are still alive.

Recurrences of benign thymomas may display infiltrative growth. This was seen in 3 patients. Recurrences should, if possible, be treated by radical exstirpation followed by radiotherapy.

The results of the radiotherapy are described in chapter V.5.4.b., Table 35, chapter VI.8.).

The indications were: a non-radical operation, inoperability, tumor recurrence and radical operations in tumors with malignant cytonuclear aspects. In 29% (15-52) of the patients the radiotherapy gave rise to complications, mostly pulmonary fibrosis.

Epithelial non-fusocellular tumors appear to be less radiosensitive than other tumors (chapter VI.8.b.).

This study shows that in patients subjected to non-radical surgery, postoperative irradiations with 4500 rad or more, result in significantly fewer recurrences than no after-irradiation at all or after irradiation with less than 4500 rad. It was also found that in patients subjected to non-radical operations not irradiated postoperatively, postoperative myasthenia gravis occurred significantly more often than in those subjected to non-radical operations but given postoperative radiotherapy with 4500 rad or more. This study failed to confirm any benefit of preoperative radiotherapy or of postoperative radiotherapy after radical surgery.

So far, few encouraging results have been reported of drug therapy of inoperable tumors and metastases (chapter IV.c., chapter VI.9., Table 27).



- Abdou, N.I., R.P. Lisak, B. Zweiman, I. Abra (1974), The thymus in myasthenia gravis. Evidence for altered cell populations. *N. Engl. J. Med.* 291, 1271
- Abramsky, O., A. Aharonov, D. Teitelbaum, S. Fuchs (1975), Myasthenia gravis and acetylcholine-receptor. *Arch. Neurol.* 32, 684
- Ackerman, G.A., R.A. Knouff (1965), The epithelial origin of the lymphocytes in the thymus of the embryonic hamster. *Anat. Rec.* 152, 35
- Adler, E. (1968), Die Bedeutung der Thymuserkrankungen für die Chirurgie. *Chirurgische Praxis*, 12, 507
- Adler, E., W. Hilscher, H. Obladen (1970), Thymustumoren: eine klinische, pathologisch-anatomische und röntgenologische Studie über 40 Kranke. *Ergebnisse der Chirurgie und Orthopädie*, Band 53, 40
- Adner, M.M., C. Ise, R. Schwab (1966), Immunologic studies of thymectomized and nonthymectomized patients with myasthenia gravis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 135, 536
- Aharanov, A., O. Abramsky, R. Tarab-Hazday, S. Fuchs (1975), Humoral antibodies to acetylcholine-receptor in patients with myasthenia gravis. *Lancet*, 1, 340
- Akovbiantz, A. (1977), Die Mediastinoskopie. In: *Aktuelle Probleme in Chirurgie und Orthopädie* Herausgegeben von C. Burri, Ch. Herfarth, M. Jäger. Huber Verlag Bern, Stuttgart, Wien, 3, 42
- Almog, C., A. Pik, D. Weisberg, E. Herczeg (1978), Regression of malignant thymoma with metastases after treatment with adrenocortical steroids. *Israel J. Med. Sci.* 14, 476
- Almon, R.R., C.G. Andrew, S.H. Appel (1974), Serumglobulin in myasthenia gravis: inhibition of d-Bungarotoxin binding to acetylcholine-receptors. *Science*, 186, 55
- Almon, R.R., S.H. Appel (1976), Serum acetylcholine-receptors antibodies in myasthenia gravis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 274, 235
- Alpert, L.I., A.E. Papatestas, A.E. Kark, R.S. Osserman, K.E. Osserman (1971), A histologic reappraisal of the thymus in myasthenia gravis. A correlative study of the thymic pathology and response to thymectomy. *Arch. Pathol.* 91, 55
- Amador, E., L. Dantzig (1962), Liposarcoma of the mediastinum. Report of 2 cases. *Dis. Chest* 41, 95
- Andersen, V., H. Pedersen (1967), Thymoma and acute leukaemia. *Acta Med. Scand.* 182, 581
- Appel, S.H., R.R. Almon, N. Levy (1975), Acetylcholine receptor antibodies in myasthenia gravis. *N. Engl. J. Med.* 293, 760
- Arnheim, E.E., B. L. Gemson (1950), Persistent cervical thymus gland. Thymectomy. *Surgery*, 27, 603
- Astaldi, A., G.C.B. Astaldi, P. Wyermans, M. Groenewoud, P. Th. Schellekens, V.P. Eysvogel (1977), Thymosin induced serum factor increasing C. Amp. *J. Immunol.* 119, 1106
- Astaldi, A., G.C.B. Astaldi (1978), Experiences with thymosin in primary immunodeficiency disease. *Cancer treatment reports*, 62, 1779
- Auerbach, R. (1961), Experimental analysis of the origin of cell types in the development of the mouse thymus. *Develop. Biol.* 3, 336
- Azer, M.S., E. Zikria, W.B. Ford (1971), Myasthenia gravis appearing after removal of a thymoma. Report of a case and review of the literature. *The Am. Surg.* 37, 109
- Baak, J.P.A., L. Kater (1975), The central thymus area. A hitherto undescribed region in the guinea-pig thymus. *Koninkl. Nederl. Academie van wetenschappen. Serie C.*, 78, 123
- Baak, J.P.A., C.J.L.M. Meyer, C. Nieuwenhuyzen-Kruseman, H.L. Langevoort, L. Kater (1976), B-lymphocytes in the guinea-pig thymus are specifically localized in the central area. *J. Immunol.* 117, 463
- Baak, J.P.A., C.J.L.M. Meyer, R.J. Scheper, R. Mullink, L. Kater (1978), Production and traffic of B-lymphocytes in the extra cortical central area of the guinea-pig thymus. *Int. Archs. Allergy appl. Immun.* 56, 424
- Bach, J.F., M. Dardenne, A.J.S. Davies (1971), Early effect of adult thymectomy. *Nature (New Biol.)*, 231, 110
- Bach, J.F., M. Panernik, P. Levasseur (1972), Evidence for a serum factor secreted by the human thymus. *Lancet*, 2, 1056



- Bach, J.F., M. Dardenne, J.C. Salomon (1973), Studies on thymus products IV: absence of serum thymic activity. *Clin. Exp. Immunol.* 14, 247
- Bach, J.F. (1973a), Evaluation of T-cells and thymic serum factors in man using the rosette technique. *Transplant. rev.* 16, 196
- Bach, J.F., M.A. Bach, J. Charniere, M. Dardenne, C. Fournier, M. Papiernek, J.M. Pleau (1975a), The circulating thymic factor (TF). *Biochemistry, physiology, biological activities and clinical applications. A Summary in the biological activity of thymic hormones.* 145, (v. Bekkum e.d.) Kooyker Science Publications Rotterdam
- Bach, J.F., M. Dardenne, J.M. Pleau, M.A. Bach (1975), Isolation biochemical characteristics and biological activity of a circulating thymic hormone in the mouse and in the human. *Ann N.Y. Acad. Sci.* 249, 186
- Bach, J.F., C. Carnaud (1976), Thymic factors. *Prog. Allergy*, 21, 342 Karger (Basel)
- Bargmann, W., T. Hellman, M. Watzka (1943), *Handbuch der mikroskopischen Anatomie der Menschen.* Herausgegeben von Wilhelm von Mollendorf (Zurich) Sechster Band: Blutgefäß- und Lymphgefäßapparat Innersekretorischen Drüsen Vierter Teil: Innersekretorischen Drüsen. III. Thymus; Paraganglion; Epiphyse. Prag: Berlin, Springer-Verlag, 1
- Bargmann, W. (1964), *Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen.* 5 Ueberarbeitete Auflage. Thieme Verlag Stuttgart, 1967, 344
- Baréty, M., C.H. Coury (1958), Le médiastin et sa pathologie. Masson, Paris
- Baréty, M., C.H. Coury (1964), Importance de la médiastinographie. *Canad. Med. Ass. J.* 90, 517
- Barnes, E.W., W.J. Irvine (1973), Clinical Syndromes associated with thymic disorders. *Proc. Roy. Soc. Med.* 66, 151
- Barnes, R.D.S., P.O'Gorman (1962), Two cases of aplastic anaemia associated with tumours of the thymus. *J. Clin. Pathol.* 15, 264
- Barrick, B., R.T.O'Kell (1969), Thymic cysts and remnant cervical thymus. *J. Ped. Surg.* 4, 355
- Basch, R.S., G. Goldstein (1974), Induction of T-cell differentiation in vitro by thymun, a purified polypeptide hormone of the thymus. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* 71, 1474
- Basserman, F. (1975), Thymoma intrapulmonale Thoraxchirurgie, 23, 14
- Batata, M.A., N. Martini, A.G. Huos, R.I. Aguilar, E.J. Beattie (1974), Thymomas: clinicopathologic features, therapy and prognosis. *Cancer*, 34, 389
- Bay, V. (1970), Chirurgische Aspekte des Thymus. *Chirurg*, 41, 16
- Bayer, H.W., B. Reissmann (1973), Behandlung von Thymustumoren und Therapie der Myasthenia Gravis. *Zbl. Chir.* 98, 1825
- Bearman, R.M., K.G. Bensch, G.D. Levine (1976), The normal human thymic vasculature: an ultrastructural study. *Anat. Rec.* 183, 485
- Bearman, R.M., G.D. Levine, K.G. Bensch (1978), The ultrastructure of the normal human thymus. A study of 36 cases. *Anat. Rec.* 190, 755
- Beard, J. (1900), The source of leucocytes and the true function of the thymus. *Anat. Anz.* 18, 550
- Becker, H., E. Ungeheuer (1973), Bedeutung der Thymektomie bei der Behandlung der Myasthenia Gravis. *Med. Klin.* 68, 731
- Behring, C.H., F. Bergman (1963), Thymic cyst of the neck. *Acta Path. Microbiol. Scand.* 59, 45
- Bensch, K.G., B. Corrin, R. Pariente, H. Spencer (1968), Oat-cell carcinoma of the lung. Its origin and relationship to bronchial carcinoid. *Cancer*, 22, 1163
- Benton, C., P. Gerard (1966), Thymolipoma in a patient with Graves' disease: case report and review of the literature. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 51, 428
- Bergh, N.P., P. Gatzinsky, S. Larnon, P. Lundin, B. Ridell (1978), Tumors of the thymus and thymic region: I, Clinicopathological studies on thymomas. *Ann. Thorac. Surg.* 25, 91
- Bergh, N.P., P. Gatzinsky, S. Larnon, P. Lundin, B. Ridell (1978a), Tumors of the thymus and thymic region: II, Clinicopathological studies on Hodgkin's disease of the thymus. *Ann. Thorac. Surg.* 25, 99
- Bernatz, P.E., E.G. Harrison, O.T. Clagett (1961), Thymoma: a clinicopathologic study. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 42, 424
- Bernatz, P.E., S. Khonsari, E.G. Harrison, W.F. Taylor (1973), Thymoma: factors influencing prognosis. *Surg. Clin. North America*, 53, 885

- Beverly, P.C.L., J. Woody, M. Dunkley, M. Feldmann, I. McKenzie (1976), Separation of suppressor and killer T-cells by surface phenotype. *Nature*, 262, 495
- Bhatal, P.S., P.E. Campbell (1965), Eosinophil leucocytes in the child's thymus. *Aust. N.Z.J. Med.* 14, 210
- Bigelow, N.H., A.A. Ehler (1951), Lipothymoma: an usual benign tumor of the thymus gland. *J. Thorac. Surg.* 23, 528
- Biggart, J.D., N.C. Nevn (1967), Hyperplasia of the thymus in progressive systemic sclerosis. *J. Pathol.* 3, 334
- Birch, C.A., K.B. Cook, B.A. Oxon (1964), Hyperglobulinaemic purpura due to a thymic tumor. *Lancet*, 28, 693
- Birnbaum, G., P. Tsarns (1976), Suppressor lymphocytes in myasthenia gravis and effect of adult thymectomy. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 274, 527
- Blalock, A., M.F. Mason, H.G. Morgan, S.S. Riven (1939), Myasthenia gravis and tumors of the thymic region. *Ann. Surg.* 110, 544
- Blalock, A., H. McGehee, F.R. Ford (1941), The treatment of myasthenia gravis by removal of the thymus gland. *JAMA*, 117, 1529
- Blanc, F., J.G. Koritké (1970), L'angoarchitectonie du thymus humain dans la période périnatale. *C.R. Ass. d'anat.* 149, 665
- Blanc, F. (1974), Contribution à l'étude de la microvascularisation du lobule thymique chez l'homme. *Arch. Anat. Hist. Embr. norm. exp.* 29, 60
- Blau, J.N. (1967), Antigen and antibody localisation in Hassall's corpuscles. *Nature*, 215, 1073
- Blau, J.N. (1973), Hassall's corpuscles-a site of thymocyte death. *Br. J. Exp. Pathol.* 54, 634
- Bloch, K.J. (1965), Sjogren's syndrome: a clinical pathological and serological study of 62 cases. *Medicine*, 44, 187
- Bloodworth, J.M.B.Jr., H. Hiratsuka, R.C. Hickey, J. Wu (1975), Ultrastructure of the human thymus, thymic tumors and myasthenia gravis. *Pathol. Ann. (S. C. Sommers, M.D.) Appleton Century Crofts*, 10, 329
- Bloom, W., D.W. Fawcett (1968), The thymus: In a textbook of histology. Philadelphia, Saunders, 417
- Boetsch, C.H., G.B. Swoyer, A. Adams, J.H. Walker (1968), Lipothymoma. Report of 2 cases. *Dis. Chest.* 50, 539
- Boston, B. (1976), Chemotherapy of invasive thymoma. *Cancer*, 38, 49
- Bothra, R., S.L. Dahya, E. Treisman, P. Goodman (1975), Cervical thymoma. *Int. Surg.* 60, 301
- Bottinger, L.E., A. Rausing (1972), Pure red cell anaemia: immunosuppressive treatment. *Ann. Intern. Med.* 76, 593
- Boyd, E. (1936), Weight of the thymus and its component parts and number of Hassall's corpuscles in health and in disease. *Am. J. Dis. Child.* 56, 313
- Boyd, D.P. (1968), Mediastinal cysts and tumors. *Surg. Clin. of N.A.* 48, 493
- Braitman, H., C.H. Herrmann, D.G. Mulder, Wei-i, Li (1971), Surgery for thymic tumors. *Arch. Surg.* 103, 14
- Brasher, G.W. (1972), Thymoma and hypogammaglobulinaemia. *Surg. Clin. N.A.* 52, 429
- Broder, S., L. Muul, T.H. Waldmann (1978), Suppressor cells in neoplastic disease. *J. Natl. Cancer Int.* 61, 5
- Bryant, L.R., C. Morgan (1979), Thymoma. In: *Principles of Surgery.* (ed. S.I. Schwartz), Mc. Graw-Hill, 730
- Buckberg, G.D., C. Herrmann, J.B. Dillon, D.G. Mulder (1967), A further evaluation of thymectomy for myasthenia gravis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 53, 401
- Buckingham, J.M., F.M. Howard, P.E. Bernatz, W. Spencer payne, E.G. Harrison, P.C. O'Brien, C.H. Weiland (1976), The value of thymectomy in myasthenia gravis. *Ann. Surg.* 184, 453
- Burke, W.A., Th. Burford, R.F. Dorfman (1967), Hodgkin's disease of the mediastinum. *Ann. Thorac. Surg.* 3, 287
- Burnet, F.M. (1962), The role of the thymus and related organs in immunity. *Br. Med. J.* 2, 807
- Burnet, F.M., I.R. Mackay (1962a), Lymphoepithelial structures and autoimmune disease. *Lancet*, 2, 1030

- Burnet, F.M., M.C. Holmes (1964), Thymic changes in the mouse strain N.Z.B. in relation to the autoimmune state. *J. Pathol.* 88, 229
- Burnet, F.M. (1967), Autoimmune disease in pathologic physiology mechanisms of disease. Fourth edition (ed. Williams A. Sodeman and William A. Sodeman Jr.) Saunders Company, Philadelphia, 25
- Burrows, S., R. Carroll (1971), Thymoma associated with pancytopenia. *Arch. Pathol.* 92, 465
- Cantor, H., I. Weissmann (1976), Development and function of subpopulations of thymocytes and T-lymphocytes. *Prog. Allergy*, 20, 1 (Karger), Basel
- Carter, J., S.W.B. Ewen, E. Gray, J. Swanson Beck (1973), The thymus in systemic sclerosis. *J. Pathol.* 110, 97
- Castleman, B., E.H. Norris (1949), The pathology of the thymus in myasthenia gravis. A study of 35 cases. *Medicine*, 26, 27
- Castleman, B. (1955), Tumors of the thymus gland. Fascicle 19 Section V. Atlas of tumor pathology, Washington, Armed Forces Institute of Pathology, 57
- Castelee, v.d., G. Soots, M. Neidhart-Ausion, M. Houcke (1967), Localisation cave supérieure d'un thymome malin. Résection et prothèse en Dacron. *Ann. Chir. Thorac. Cardiovasc.* 6, 28
- Chrétien, P.B. (1978), in: Structure and function of thymosin and other thymic factors. T.L.K. Low, A.L. Goldstein: the year in hematology (ed. R. Silber) Plenum publishing corp. 307
- Claman, H.M. (1972), Corticosteroids and lymphoid cells. *N. Eng. J. Med.* 287, 388
- Clark, S.L.Jr. (1964), The penetration of proteins and colloid materials into the thymus from the blood stream. In: the thymus Edit. V. Defendi and D. Metcalf, Wistar Inst. Press. Philadelphia
- Clark, S.L.Jr. (1973), The intrathymic environment in: contemporary topics in immunobiology vol. 2 thymus dependency (eds. A.J.S. Davies, R.L. Carter) Plenum Press New York, London, 2, 77
- Clarkson, B., D.J. Prockop (1966), Regenerative anemia associated with benign thymoma. *N. Engl. J. Med.* 259, 253
- Cicciarelli, F.E., E.H. Soule, D.C. McGoon (1964), Lipoma and liposarcoma of the mediastinum: a report of 14 tumors including one lipoma of the thymus. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 47, 411
- Cohn, H.E.J., R.W. Solit, N.J. Schatz, N. Schlezinger, C. Fineberg (1974), Myasthenia gravis. a 27 year experience. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 68, 876
- Conti-Tronconi, B.M., A. Sghirlanzoni, F. Clementi, M. Morgutti (1979), Cellular immune response against acetylcholine receptor in myasthenia gravis. *Neurology*, 29, 496
- Cook, J.D., J.L. Trotter, W.K. Engel (1977), Altered immunologic cell populations in thymuses from myasthenia gravis patients. *Neurology*, 27, 365
- Cooper, M.D., R.G. Keightley, L.Y.F. Wu, A.R. Lawton (1973), Developmental defects of T and B cell lines in humans. *Transplant. Rev.* 16, 51
- Cooper, G.N., B.G. Narodick (1972), Posterior mediastinal thymoma case report. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 63, 561
- Cornet, E., Y. Kerneis, H. Dupon, J. Mussini, F. Nicolas, J. Bonnard (1969), Aspects Chirurgicaux de la pathologie du thymus. *Ann. Chir. Thorac. Cardiovasc.* 3, 765
- Cornung, H.K. (1914), Lehrbuch der topographischen Anatomie funfte Auflage J.F. Bergmann Verlag, 303, 304, 316, 317
- Corridan, M. (1963), The thymus in hepatic cirrhosis. *J. Clin. Pathol.* 16, 445
- Cosio-Pascal, M., A. Gonzalez-Mendez (1967), Left hilar thymoma report of a case. *Dis. Chest.* 51, 641
- Cowan, R.J., C.D. Maynard, R.L. Witcofski, R. Janaway, J.F. Toole (1971), Selenomethionine Se75 thymusscans in myasthenia gravis *JAMA*, 215, 978
- Crillo, H.C. (1973), In: thymoma (Weissberg, D., Goldberg, M. Pearson, F.G.) *Ann. Thorac. Surg.* 16, 147
- Dameshek, W., S.M. Brown, A.D. Rubin (1967), Pure red cell anaemia and thymoma. *Semin. Hematol.* 4, 222
- Das, P.B., A. Bhaktaviziam, R.P. Gupta, M.H. Kanhere, P.S. Jairaj, D. Ray, S. John (1975), Primary malignant tumours of the mediastinum and their management. *Aust. N.Z.J. Surg.* 45, 42
- Dauphinee, M.J., N. Talal, A.L. Goldstein, A. White (1974), Thymosin corrects the abnormal DNA synthetic response of NZB mouse thymocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 71, 2637

- Dawson, M.A. (1972), Thymoma associated with pancytopenia and Hashimoto's thyroiditis. *Am. J. Med.* 52, 406
- Dégott, C.L., J. Barge, F. Potet (1972), Hypogammaglobulinémie associée a un thymome. *Etude Anatomo-pathologique Société Anatomique de Paris Arch. Anat. Path.* 20, 147
- Delellis, R.A., J.H. Wolfe (1976), Calcitonin in spindle cell thymic carcinoid tumors. *Arch. Path. Lab. Med.* 100, 340
- Derra, E. (1958), *Handbuch der Thoraxchirurgie Erster Band* Springer Verlag, 179
- Derra, E., W. Irmer (1961), Ueber mittelfellgeschwulste ihre Klinik und Therapie. *Dtsch. Med. Wschr.* 86, 569
- Dobrev, P. (1967), Die Bedeutung der Pneumomediastinographie in der diagnostik von Thymuserkrankungen im Kindesalter. *Zeitschrift für Tuberkulose. Bd. 126, Heft 5*, 291
- Dor, J. (1971), La thymectomie. *Ann. Chir.* 25, 528
- Drachman, D.B., I. Kao, A. Pestronk (1976), Myasthenia gravis as a receptor disorder. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 274, 226
- Drachman, D.B. (1978), Medical progress: myasthenia gravis. *N. Engl. J. Med.* 298, 136; 298, 186
- Dunn, B.H., G. Frkovich (1956), Lipoma's of the thymus gland. with an illustrative case report. *Am. J. Pathol.* 32, 41
- Dustin, P., N. Dourov (1970), Cinquante ans de recherches sur le thymus. *Bruxelles Médic.* 11, 959
- Dyke, J.H.v. (1941), On the origin of accessory thymus tissue Thymus IV. The Occurrence in man. *Anat. Rec.* 79, 179
- Dyer, N.H. (1967), Cystic thymoma's and thymic cysts A review. *Thorax*, 22, 408
- Eaton, L., O.T. Clagett (1955), Present status of thymectomy in treatment of myasthenia gravis. *Am. J. Med.* 19, 703
- Eckmann, L. (1974), Thymektomie bei Myasthenia Gravis. *Schweiz. Med. Wschr.* 104, 74
- Edwards, F.R., F. Ronald, A. Wilson (1972), Thymectomy for myasthenia gravis. *Thorax*, 27, 513
- Effler, D.B., L.J. McCormack (1956), Thymic neoplasms. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 31, 60
- Elliot, E.V. (1973), A persistent lymphoid cell population in the thymus *Nature (New Biol.)* 242, 150
- Ellis, K., H.G. Gregg (1964), Thymomas-roentgen considerations. *Am. J. Roentgenol.* 91, 91
- Emeryk, B., M.H. Strugalska (1976), Evaluation of results of thymectomy in myasthenia gravis. *J. Neurol.* 211, 155
- Engel, A.G., E.H. Lambert, F.H. Howard (1977), Immune complexes (IgG and C3) at the motor end-plate in myasthenia gravis. Ultrastructural and light microscopic localization and electrophysiologic correlations. *Mayo Clin. Proc.* 52, 267
- Fambrough, D.M., D.B. Drachman, S. Satyamurti (1973), Neuromuscular junction in myasthenia gravis: decreased acetylcholine receptors. *Science*, 182, 293
- McFarlin, D.E., M. Barlow, A.J.L. Strauss (1966), Antibodies to muscle and thymus in nonmyasthenic patients with thymoma clinical evaluation. *N. Engl. J. Med.* 275, 1321
- Faulkner, S.L., A. Ehyai, R. Fisher, G. Fenichel, H.W. Bender (1977), Contemporary management of myasthenia gravis: the clinical role of thymectomy *Ann. Thorac. Surg.* 23, 348
- Fechner, R.E. (1969), Hodgkin's disease of the thymus *Cancer*, 23, 16
- Fechner, R.E. (1969a), Recurrence of non invasive thymomas. Report of four cases, and review of literature. *Cancer*, 23, 1423
- Feltkamp, T.E.W. (1966), Idiopathic autoimmune diseases. *Proefschrift Amsterdam*
- Feltkamp, T.E.W., P.M. v.d. Berg-Loonen, L.E. Nijenhuis, C.P. Engelfriet, A.L. v. Rossum, J.J. v. Loghem, H.J.G.H. Oosterhuis (1974), Myasthenia gravis auto antibodies and HL-A antigens. *Brit. Med. J.* 1, 131
- Feltkamp, T.E.W. (1975), *Auto-immun Krankheiten.* Lehmanns Verlag München
- Feltkamp, T.E.W. (1975a), Technique and relevance of auto antibodies determination in myasthenia gravis. In studies on neuromuscular diseases Eds. K. Kanze, J.E. Desmedt; Karger Basel, 174
- Feltkamp-Vroom, Th.M. (1966), Myoid cells in human thymus. *Lancet*, 1, 1320
- Fenichel, G.M., G.M. Shy (1963), Muscle biopsy experience in myasthenia gravis. *Arch. Neurol.* 9, 237
- Fielding, J.F., A.W. Farmer, W.K. Lindsay, P.E. Conen (1963), Cystic degeneration in persistent cervical thymus. A report of four cases in children. *Can. J. Surg.* 6, 178

- Fisher, E.R. (1964), Pathology of the thymus and its relation to human disease. In: the thymus in immunobiology structure function and role in disease. Eds. R.A. Good, A.B. Gabrielsen New York Hoeber, 676
- Fischer, J. Th., J. Lautenschlager, W. Pottgen (1974), Auto-immun hamolytische Anämie nach malignem Thymoom. Dtsch. Med. Wschr. 99, 1867
- Fontaine, R., R. Watz, P. Buck (1951), Quelques réflexions à propos d'un cas de lipome diffus du thymus à siège médiastinal antérieur opéré avec succès par sternotomie médiane longitudinale. Sem. Hôp. Paris, 27, 1893
- Ford, C.E., H.S. Micklem (1963), The thymus and lymph nodes in radiation chimaeras. Lancet, 2, 359
- Ford, C.E. (1966), Traffic of lymphoid cells in the body. In: thymus experimental and clinical studies ed. by G.E.W. Wolstenholme and R. Porter. Ciba Found Symp. Churchill London, 131
- Ford, W.L., J.L. Gowans (1969), The traffic of lymphocytes. Sem. Hematol. 6, 67
- Forsee, J.H., C.J. Farinacci, H.A. Blake (1953), Ectopia of primary thymic tumors. Ann. Surg. 138, 922
- Freeman, J.B., B.M. Sherman, E. Mason (1976), Transcervical thymectomy: an integral part of neck exploration for hyperparathyroidism. Arch. Surg. 111, 359
- Freifeld, S., G. Pettit (1975), Cervical thymic cyst. New York state Journal of Medicine, 14, 2553
- Fresco, G., U. Folco, G.L. Perroni, P. Biondini, O. Ferreri (1971), Un caso di thymoma maligno studiato con 67 Ga citrato. Arch. E. Maragliano Patol. Clin. 27, 243
- Friedman, N.B. (1967), Tumors of the thymus. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 53, 163
- Friedman, H. (1975), Thymus factors in immunity. Ann. N.Y. Acad. Sci. 249, 1
- Fritze, D., C. Herrmann, F. Naem, G.S. Smith (1974), HL-A antigen in myasthenia gravis. Lancet, 1, 240
- Furuya, S., S. Baba (1971), Cervical thymic cysts and parathyroid cysts. Keio J. Med. 20, 103
- Gabrilove, J.L., G.L. Nicols, P.A. Kirschner (1969), Cushing's syndrome in association with carcinoid tumor. Ann. Surg. 169, 240
- Galy, P., P. Renault (1971), A propos d'une statistique de 144 thymomes lympho-épithéliaux. J. Fr. Med. Chir. Thorac. 25, 193
- Gaillard, J. (1974), Chirurgie du thymus généralités. Ann. Chir. Thorac. Cardiovasc. 13, 82
- Gaudecker, B.v., E.M. Schmale (1974), Similarities between Hassall's corpuscles of the human thymus and the epidermis. An investigation by electron microscopy and histochemistry. Cell. Tiss. Res. 151, 347
- Geary, C.G., P.R. Byron, G. Taylor, J.E. MacIver, J. Zervas (1975), Thymoma associated with pure red cell aplasia immunoglobulin deficiency and an inhibitor of antigen induced lymphocyte transformation. Br. J. Hematol. 29, 479
- Geld, H.v.d., H.J.G.H. Oosterhuis (1963), Muscle and thymus antibodies in myasthenia gravis. Vox sang. Basel, 8, 196
- Geld, H.v.d., A.J.L. Strauss (1966), Myasthenia gravis immunological relationship between striated muscle and thymus. Lancet, 1, 57
- Genkins, G., A.E. Papatestas, S.H. Horowitz, P. Kornfeld (1975), Studies in myasthenia gravis: early thymectomy, electro-physiologic and pathologic correlations. Am. J. Med. 58, 517
- Gerein, A.N., S.P. Srivastava, J. Burgess (1978), Thymoma, a ten year review. Am. J. Surg. 136, 49
- Gershon, R.K. (1974), T cell control of antibody production in: Contemporary topics in immunobiology. (eds. M.D. Cooper and N.L. Warner) Plenum Press New York, 3, 1
- Gershon, R.K. (1975), Immunoregulation by T-cells in molecular approaches to immunology (eds. E.E. Smith, D.W. Robbins) Acad. Press New York, 267
- Gilmour, J.R. (1937), The embryology of the parathyroid glands, the thymus and certain associated rudiments. J. Pathol. Bacteriol. 45, 507
- Gilmour, J.R. (1938), The gross anatomy of the parathyroid glands. J. Pathol. Bacteriol. 46, 133
- Gilmour, J.R. (1941), Some developmental abnormalities of the thymus and parathyroids. J. Pathol. Bacteriol. 52, 213
- Goel, Y., J. Sums, J.A. Pittman (1971), Mediastinum scanning with 25 Se-selenomethionine. J. Nucl. Med. 12, 644

- Goldman, A.J., C. Herrmann, J. Keesey, D. Mulder, W.J. Brown (1975), Myasthenia gravis and invasive thymoma: a 20 year experience. *Neurology*, 25, 1021
- Goldman, K.P. (1974), Malignant thymoma in pregnancy. *Br. J. Surg.* 68, 279
- Goldstein, A.L., A. White (1971), Role of thymosin and other thymic factors in the development maturation and functions of lymphoid tissue. Current topics in experimental endocrinology (eds L. Martini and V.H.T. James) Acad. Press New York I, 121
- Goldstein, A.L., A. White (1973), Thymosin and other thymic hormones in: Contemporary topics in immunobiology vol. 2 Thymus dependency (eds A.J.S. Davies and R.L. Carter) Plenum Press New York, London, 339
- Goldstein, A.L., G.B. Thurman, G.H. Cohen, J.A. Hooper (1975), In: biological activity of thymic hormones. (ed. D.W. van Bekkum) Kooker Scientific Publications Rotterdam, 173
- Goldstein, A.L., G.B. Thurman, G.H. Cohen, J.A. Hooper (1975), The role of thymosin and the endocrine thymus on the ontogenesis and function of T cells, molecular approaches to immunology. Acad. Press. New York, San Francisco, London, 243
- Goldstein, A.L., T.L.K. Low, M. McAdoo, J. McClure, G.B. Thurman, J.L. Rossio (1977), Thymosin Isolation and sequence analysis of an immunologically active thymic polypeptide. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 74, 725
- Goldstein, A.L., T.L.K. Low, G.B. Thurman (1979), Thymosin basic properties and clinical application. In: conference on subcellular factors in immunity New York Acad. Sci. Febr. 26
- Goldstein, G., A. Abbot, I.R. Mackay (1968), An electron-microscope study of the human thymus: normal appearances and findings in myasthenia gravis and systemic lupus erythematosus. *J. Pathol. Bacteriol.* 95, 211
- Goldstein, G., I.R. Mackay (1969), The human thymus. Heinemann London, Medical Books LTD.
- Goldstein, G. (1971), Myasthenia gravis and the thymus. *Annual Review of Medicine*, 22, 119
- Goldstein, G. (1972), Die Thymushormone. Triangel Band II, 1
- Goldstein, G. (1974), Isolation of Bovine Thymim: a polypeptide hormone of the thymus. *Nature*, 247, 11
- Goldstein, G., D.H. Schlezinger (1975), Thymopoietin and myasthenia gravis: neostigmine responsive neuromuscular block produced in mice by a synthetic peptide fragment of thymopoietin. *Lancet*, 9, 256
- Goldstein, G. (1975), The isolation of thymopoietin *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 249, 177
- Good, R.A. (1954), A gammaglobulinaemia: a provocative experiment of nature *Bull. Univ. Minn. Hosp.* 26, 1
- Good, R.A., R.C. Varco (1955), Clinical and experimental study of a gammaglobulinaemia. *Lancet*, 75, 245
- Good, R.A., C. Martinez, A.E. Gabrielsen (1964), Clinical considerations of the thymus in immunobiology. In: the thymus in immunobiology Hoeber-Medical Division, Harper and Row New York
- Good, R.A., A.E. Gabrielsen (1966), The role of the thymus in immune proces. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 135, 451
- Goulon, M., F. Nouailhat, A. Castaigne, H. Le Brigand, P. Levasseur, G. Gaud (1973), Indications for treatment in myasthenia gravis. X. International congress of neurology. Barcelona Excerpta Med Internat. Congress Series, 296, 19
- Gowans, J.L., E.J. Knight (1964), The route of re-circulation of lymphocytes in the rat *Proc. Roy. Soc. B.* 159, 257
- Gravanas, M.B. (1968), Metastasizing thymoma Report of a case and review of the literature *Am. J. Clin. Pathol.* 49, 690
- Green, J.D., W.H. Forman (1974), Response of thymoma to steroids *Chest*, 65, 114
- Greipp, P.R., G.T. Gau, M.B. Dockerty, P. Westbrook, J.R. Pluth (1973), Thymic cyst presenting as an acute mediastinal mass. *Chest*, 64, 125
- Griss, P.v., K. Fahr (1970), Experimentelle Thymus, Myokarditis und Polymyositis. *Arch. Kreislauf Forschg.* 63, 257
- Groschuff, K. v. (1900), Ueber das Vorkommen eines Thymussegmentes der vierten Keimentasche beim Menschen. *Anat. Anz.* XVII Band, 8, 9, 161
- Guba, A.M.Jr., A.E. Adam, D.A. Jagues, R.G. Chambers (1978), Cervical Presentations of thymic cysts. *Am. J. Surg.* 136, 430

- Gullan, R.A., S. Zelman, R.L. Smalley, P.A. Iglesias (1971), Malignant thymoma associated with myasthenia gravis and evidence of extrathoracic metastases. *Cancer*, 27, 823
- Gunn, A., W. Michie (1965), Biopsy of the thymus. *Br. J. Surg* 52, 957
- Habu S., T. Kameya, N. Tamaoki (1971), Thymic lymphoid follicles in autoimmune diseases. Quantitative studies with special reference to myasthenia gravis. *Keio J. Med.* 20, 45
- Haffler, A. (1969), *Lehrbuch der Topographischen Anatomie*. Dritte Auflage, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 259, 278, 292, 341, 377
- Hagens, E.W. (1932), Malformation of the auditory apparatus in the newborn associated with ectopic thymus. *Arch. Otolaryngol* 15, 671
- Hale, J. F. (1968), Tumors of the thymus. *Proc. Roy. Soc. Med.* 61, 871
- Hall, G. F. M. (1949), A case of thymolipoma with observations on a possible relationship to intrathoracic lipomata. *Br. J. Surg.* 36, 321
- Halpern, S.R., E. Schoelzel, R.B. Johnson (1966), Thymoma in a young child producing symptoms of asthma. *Am. J. Dis. Child.* 111, 99
- Hammar, J. A. (1905), Zur Histogenese und Involution der Thymusdruse *Anat. Anz.* 27, 41: 37, 23
- Hammar, J. A. (1909), Fünfzig Jahre Thymusforschung. *Ergebn. Anat. Entwicklungsgesch.* 19, 1
- Hammar, J. A. (1921), The new views as to the morphology of the thymus gland and their bearing on the problem of the function of the thymus. *Endocrinol.* 5, 543
- Hammar, J. A. (1926), Die Menschenthymus in Gesundheit und Krankheit. Teil I. Das normale Organ. *Zeitschr. Mikros. Anat. Forsch.* 6, 107
- Hammar, J. A. (1929), Die Menschenthymus in Gesundheit und Krankheit. Teil II. Das Organ unter anormalen Körperverhältnissen. *Zeitschr. Mikros. Anat. Forsch.* 16, 733
- Hannon, G. T., J. L. Bennington, S. L. Haber (1966), Malignant thymoma with myasthenia gravis and embolic metastases. *Dis. Chest.* 50, 645
- Hare, W. S. C., J. T. Andrews (1970), The occult thymoma. Radiological and radioisotopic aids to diagnosis. *Austr. Ann. Med.* 1, 30
- Harvard, C. W. H. (1970), Function of the thymus. Clinical disorders associated with changes in the thymus. *Trans. Act. Med. Soc. London*, 87
- Harvard, C. W. H. (1973), Progress in myasthenia gravis. *Br. Med. J.* 437
- Hasner, W., E. Westengard (1963), Thymomas. *Acta Chir. Scand.* 126, 58
- Hassall, A. H. (1846), *Microscopic anatomy of the human body in health and disease*, Highly, London
- Hatcher, C. R., N. Exharos, W. D. Logan, O. A. Abbott (1967), Thymectomy for tumor and myasthenia gravis. *Dis. Chest.* 52, 350
- Hayward, A. R., J. F. Soothill (1973), Some clinical implications of thymus dependent functions. In: *Contemporary topics in immunobiology vol 2 Thymusdependency* (eds. A. J. S. Davies and R. L. Carter) Plenum Press New York, London, 351
- Head, J. M. (1964), Respiratory failure after thymectomy for myasthenia gravis. *Ann. Surg.* 160, 123
- Heilmann, H. P., W. Frommhold (1971), Das Thymoom eine Röntgendiagnostisches und Strahlentherapeutisches Problem. *Praxis der Pneumomonologie*, 2, 57
- Henneman, H. H., T. Beck (1974), Autoimmunhaemolytische Anämie nach Bestrahlung eines Thymoms. *Dtsch. Med. Wschr.* 99, 1869
- Hensen, E. J., E. C. M. Hoefsmit, J. G. v. d. Tweel (1978), Augmentation of mitogen responsiveness in human lymphocytes by a humoral factor obtained from thymic epithelial cell cultures. *Clin. Exp. Immunol.* 32, 309
- Henson, R. A., G. M. Stern, V. C. Thompson (1965), Thymectomy for myasthenia gravis. *Brain*, 88, 11.
- Higasi, T., Y. Nakayama, A. Marata, K. Nakamura, M. Sugiyama, T. Kawaguchi, S. Suzoku (1972), Clinical evaluation of 67 Ga-citrate scanning. *J. Nucl. Med* 13, 196
- Hilaris, B. S. (1970), Malignant thymoma. In a manual for brachy therapy. New York, Memorial Hospital
- Hirokawa, K. (1969), Electron microscopic observation of the human thymus of the foetus and the newborn. *Acta Pathol. Jap.* 19, 1
- Hirst, E., T. I. Robertson (1967), The syndrome of thymoma and erythroblastopenic anemia. A review of 56 cases including three case reports. *Medicine*, 46, 225
- Holman, H. R. (1971), *Systemic lupus erythematosus in: Immunological diseases*, ed. 2, Boston, Little Brown and Co. 2, 995

- Holmes Sellors, T., A.C. Thackray, A.D. Thomson (1967), Tumours of the thymus. A review of 88 operation cases. *Thorax*, 22, 193
- Honda, K. (1965), Pneumothymografie. *J. Intern. Coll. Surg.* 44, 149
- Hutchins, G.M., A.M. Harvey (1964), The thymus in systemic lupus erythematosus. *John Hopkins Med. J.* 115, 355
- Hwang, W.S., T.Y. Ho, S.C. Luk, G.T. Simon (1974), Ultra structure of the rat thymus: a transmission scanning electron microscope and morphometric study. *Lab. Invest.* 31, 473
- Indegha, R.A., M.A. Shea, T.B. Grage (1967), Congenital cysts of the thymus gland. *Arch. Surg.* 94, 149
- Ito, T., T. Hoshino, K. Abe (1969), The fine structure of myoid cells in the human thymus. *Arch. Histol. Jap.* 30, 207
- Jacox, R.F., E.S. Mongan, J.B. Hanshaw, J.P. Leddy (1974), Hypogammaglobulinemia with thymoma and probable pulmonary infection with cytomegalovirus. *N. Engl. J. Med.* 271, 1091
- Jaun, U., W.J. Frable (1974), Thymoma. Analysis of benign and malignant criteria. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 67, 310
- Jaretzki, A., M. Bethea, M. Wolff, M. Olarte, R.E. Lovelace, A.S. Penn, L. Rowland (1977), A rational approach to total thymectomy in treatment of myasthenia gravis. *Ann. Thorac. Surg.* 24, 120
- Jepson, J.H., L. Lowenstein (1968), Panhypoplasia of the bone marrow. Demonstration of a plasma factor with anti-erythropoietin activity. *Canadian Medical Association Journal*, 99, 79
- Jeunet, F.S., R.A. Good (1968), Thymoma, immunologic deficiencies and hematologic abnormalities, In: immunologic deficiency diseases in man. Birth defects original article series vol. IV. no. 1: 192 ed. D. Bergsma New York; National Foundation-March of Dimes
- Jong, J. de, W. Dekker, A.S. Groen (1971), Pleural metastasis of thymoma. *Folia Med. Neerl.* 14, 62
- Johnson, N.J., P. Bretlau (1976), Cervical thymic cysts. *Acta Otol* 82, 143
- Joseph, B.S., T.R. Johns (1973), Recurrence of nonneoplastic thymus after thymectomy for myasthenia gravis. A report of two cases. *Neurology (minneapolis)*, 23, 109
- Judge, D.M. (1976), Malignant apudoma of the anterior mediastinum. *Arch. Path. Lab. Med.* 100, 491
- Kalden, J.A., H. Lohmann, H.H. Peter, C. Hilger (1976), Antibody dependent cellular cytotoxicity and Band T cell activity in the peripheral blood of myasthenia gravis patients. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 274, 421
- Kamegaya, K., M. Tsuchiya, K. Sambe (1971), Thymic abnormalities and the chronicity of liver disease. Report of 10 cases and follow up study. *Keio J. Med.* 20, 77
- Kameya, T., Y. Watanabe (1965), Electron microscopic observations on human thymus and thymoma. *Acta Path. Jap.* 15, 223
- Kao, I., D.B. Drachman (1977), Thymic muscle cells bear acetylcholine receptors: possible relation to myasthenia gravis. *Science*, 195, 74
- Kao, I., D.B. Drachman (1977a), Myasthenic immunoglobulin accelerates acetylcholine receptor degradation. *Science*, 196, 527
- Kark, A.E., P.A. Kirschner (1971), Total thymectomy by the transcervical approach. *Br. J. Surg.* 58, 321
- Kater, L., D.W. van Toorn (1969), Thymoma and myopathy. *Arch. Neurol.* 20, 461
- Kater, L. (1970), Morphological and dynamic aspects of the thymus. Proefschrift Utrecht
- Kater, L., R. Oosterom (1979), Effects of H.T.E.C.M. on T lymphocyte function. In: conference on subcellular factors in immunity. N.Y. Acad. Sci. Feb. 26, New York
- Kater, L., R. Oosterom, J. McClure, A.L. Goldstein (1980), Presence of thymosin-like factors in human thymic epithelial conditioned medium. *Int. J. Immunopharmacol.* 1, 273
- Katz, A., R. Lattes (1969), Granulomatous thymoma or Hodgkin's disease of thymus. *Cancer*, 23, 1
- Katz, R.I., W.L. Joseph, D.G. Mulder (1968), Surgery of the thymus. *Ann. Thorac. Surg.* 6, 591
- Kaung, D.T., R.F. Cech, R.E. Peterson (1968), Benign thymoma and erythroid hypoplasia; 13 year "cure" following thymectomy. *Cancer*, 22, 445
- Kay, S., M.A. Willson (1970), Ultrastructural studies of an ACTH-secreting thymic tumor. *Cancer*, 26, 445
- Kemp Harper, R.A., P.D. Guyer (1965), The radiological features of thymic tumours: a review of 65 cases. *Clin. Radiol.* 16, 97



- Kessler, E., A. Schafer, W. Wernitsch (1973), Das Thymolipoom. *Thoraxchirurgie*, 21, 118
- Keynes, G. (1949), The result of thymectomy in myasthenia gravis. *Br. Med. J.* 11, 611
- Keynes, G. (1954), Surgery of the thymus gland. *Lancet*, 11, 1197
- Kimura, J., M. W.v. Allen (1967), Post-thymectomy myasthenia gravis. Report of a case of ocular myasthenia gravis after removal of a thymoma and a review of literature. *Neurology (Minneapolis)*, 17, 413
- King Engel, W., J.R. Warmolts (1971), Myasthenia gravis: a new hypothesis of the pathogenesis and a new form of treatment. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 183, 72
- Kingsbury, B.F. (1915), The development of the human pharynx. *Am. J. Anat.* 18, 329
- Kirschner, P.A., K.E. Osserman, A.E. Kark (1969), Studies in myasthenia gravis. Transcervical total thymectomy. *JAMA*, 209, 906
- Kjaer, M. (1971), Myasthenia gravis and myasthenic syndromes treated with prednisolone. *Acta Neurol. Scand.* 47, 464
- Klein, J.J., A.J. Gotthieb, R.J. Mones, S.H. Appel, K.E. Osserman (1964), Thymoma and polymyositis. *Arch. Intern. Med.* 113, 192
- Klingen, G., L. Johansson, C. Westerholm, C. Sundstrom (1977), Transcervical thymectomy with the aid of mediastinoscopy for myasthenia gravis: eight years experience. *Ann. Thorac. Surg.* 23, 342
- Kobayashi, T., H. Watanabe, Y. Watanabe, K. Tamaoki, T. Kameya (1964), Structure of the lymph node of the thymus. *Trans. Soc. Pathol. Jap.* 53, 176
- Koch, F. (1970), Myasthenia gravis nach Thymektomie. *Schweiz. Med. Wschr.* 100, 65
- Kohnen, P., L. Weiss (1964), An electron microscopic study of thymic corpuscles in the guinea pig and the mouse. *Anat. Rec.* 148, 29
- Kolliken, R.A. v. (1879), *Entwicklungsgeschichte des Menschen und der hohen Tiere*. Engelmann Leipzig, 815
- Komuro, K., E.A. Boyse (1973), In vitro demonstration of thymic hormone in the mouse by conversion of precursor cells into T lymphocytes. *Lancet*, 1, 740
- Kornfeld, P., G. Genkins (1974), Current concepts in myasthenia gravis. *J. Med. Soc. New Jersey*, 71, 562
- Kostowiecki, M. (1964), Variety of central cells in Hassall's corpuscles of the human thymus. *Z. Mikr. Anat. Forsch.* 71, 10
- Kostowiecki, M. (1967), Development of the so-called double walled blood vessel of the thymus. *Z. Mikr. Anat. Forsch.* 77, 406
- Kostowiecki, M. (1969), Late fetal and postnatal formation of the thymic medulla. *Z. mikr. Anat. Forsch.* 80, 329
- Kotani, M., K. Seiki, A. Yamashita, J. Horru (1966), Lymphatic drainage of thymocytes to the circulation in the guinea pig. *Blood*, 27, 511
- Kough, R.H., W.T. Barnes (1964), Thymoma associated with erythroid aplasia, bullous skin eruption and the lupus erythematosus cell phenomenon. *Ann. Int. Med.* 61, 308
- Kouvalainen, K. (1964), Significance of Hassall's corpuscles in the light of their morphological and histological appearance. *Ann. Med. Exp. Fenn.* 42, 177
- Kouvalainen, K., D. Gitlin (1967), Passage of antigens across the vascular barrier of the thymus. *Nature*, 214, 592
- Koziner, B., K.J. Boch, V.P. Perlo (1976), Distribution of peripheral blood latex ingesting cells, T and B cells in patients with myasthenia gravis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 247, 411
- Krantz, S.B., V. Kao (1967), Studies on red cell aplasia. I. Demonstration of a plasma inhibitor to heme synthesis and an antibody to erythroblast nuclei. *Proceedings of the national academy of sciences of the U.S.A.* 58, 493
- Krantz, S.B., V. Kao (1969), Studies on red cell aplasia. II. Report of a second patient with an antibody to erythroblast nuclei and a remission after immunosuppressive therapy. *Blood*, 34, 1
- Krantz, S.B., W.H. Moore, S.D. Zaentz (1973), Studies on red cell aplasia. V. Presence of erythroblast cytotoxicity in gammaglobulin fraction of plasma. *J. Clin. Invest.* 52, 324
- Krantz, S.B. (1974), Pure red cell aplasia. *N. Engl. J. Med.* 291, 345
- Krantz, S.B. (1975), Pure red cell aplasia. In: *Clinical hematology*. (eds. M.M. Wintrobe, G.R. Lee, D.R. Boggs, T.C. Bithell, T.C. Athens, J. Foerster) Lea; Febiger, Philadelphia, 2nd edition, 1910

- Krech, W.G., C.F. Storey, W.C. Unker (1954), Thymic cysts. *J. Thorac. Surg.* 27, 477
- Kreel, L. (1968), Radiology in myasthenia gravis. *Proc. Roy. Soc. Med.* 61, 754
- Kreel, L. (1970), Radiology of the thymus. *Transact. Med. Soc. London*, 86, 96
- Kreel, L. (1973), Radiology of the thymus. *Proc. Roy. Soc. Med.* 66, 157
- Krussbeek, A.M., T.C.J.M. Kroese, J.J. Zijlstra (1977), Increase in T-cell mitogen responsiveness in rat thymocytes by thymic epithelial culture supernatant. *Eur. J. Immunol.* 7, 375
- Krussbeek, A.M. (1978), Thymus dependent immune competence. Effect of aging, tumorbearing and thymic humoral factor. *Proefschrift Utrecht*
- Krussbeek, A.M., G.C.B. Astaldi, M.J. Blankwater, J.J. Zijlstra, L.A. Levert, A. Astaldi (1978a), In vitro effect of thymic epithelial culture supernatant on mixed lymphocyte reactivity and intra cellular C Amp levels of thymocytes and antibody production to sheep red blood cells by Nu/Muspleen cells. *Cell Immunol.* 35, 134
- Kultschitzky, N.K. (1897), Zur Frage über den Bau des Darmkanals. *Arch. Microbiol. Anat.* 49, 7
- Kurstjens, R., C. Haanen (1978), Een "pure red cell aplasia" in remissie gebracht door splenectomie na vergeefse behandeling met thymoom-ectomie en immuunsuppressie. *Ned. T. Geneesk.* 122, 1221
- Kurtay, M., G. Crile (1969), Aberrant parathyroid glands in relationship to the thymus. *Am. J. Surg.* 117, 705
- Laage Hellman, J.E. (1952), Accessory thymus tissue of the neck. *Acta Otolaryngol.* 42, 375
- Laforet, E.G., C.P. Norton, R.J. Sampson (1974), Disabling neuropathy associated with thymoma: reversal by excision. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 67, 164
- Latarjet, A., J. Murard (1911), La vascularisation artérielle du thymus. *Lyon Chir.* 6, 493
- Lattes, R., G. Jones (1957), The pathological and clinical features in eighty cases of thymoma. *Bull. N.Y. Acad. Med.* 33, 145
- Lattes, R. (1962), Thymoma and other tumors of the thymus, an analysis of 107 cases. *Cancer*, 15, 1224
- Lava, N.G., L. Rodichok, L.B. Martinez (1976), Recurrence of thymoma and myasthenia gravis after 19 years. *Neurology (Minneapolis)*, 26, 696
- Le Brignand, H., Y. Noviant (1970), Surgical treatment of myasthenia: Current problems in surgery; *Surg. Oncol.* (eds. F. Saegesser and J. Pattaven), 14, 431
- Le Brignand, H. (1971), La chirurgie du thymus chez myasthenia gravis. *J. Fr. Med. Chir. Thor.* 25, 807
- Le Brignand, H. (1972), Thymectomy for myasthenia gravis longterm results in 74 cases. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 64, 1
- Le Brignand, H. (1978), Le congrès de chirurgie thoracique et cardiovasculaire à Lille, 27-28 octobre
- Lefebvre, P., C. Ribot, P. Renault, H. Antoine, J. Kermarec, J. Piette, J. Goasguen (1978), Epilogue de l'histoire d'un thymome. *Ann. Med. Internat.* 129, 297
- Legg, M.A., W.J. Brady (1965), Pathology and clinical behaviour of thymomas. A survey of 51 cases. *Cancer*, 18, 1131
- Le Golvan, D.P., M.R. Abell (1977), Thymomas. *Cancer*, 39, 2142
- Lennert, K.A., G. Hepp (1968), Zur Klinik der Thymustumoren. *Dtsch. Med. Wschr.* 93, 1649
- Lennon, V.A., J.M. Lindstrom (1976), Experimental autoimmune myasthenia gravis. Cellular and humoral immune responses. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 274, 283
- Levasseur, P., Y. Noviant, A.R. Miranda, M. Merlier, H. Le Brignand (1972), Thymectomy for myasthenia gravis. Longterm results in 74 cases. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 64, 1
- Levasseur, P. (1974), Chirurgie du thymus et associations morbides. *Ann. Chir. Thorac. Cardiovasc.* 13, 17
- Levine, G.D., J. Rosai, R. Bearman, A. Pollack (1975), The fine structure of thymoma with emphasis on its differential diagnosis. A study of ten cases. *Am. J. Pathol.* 81, 49
- Levine, G.D., J. Rosai (1978), Thymic hyperplasia and neoplasia: a review of current concepts. *Human Pathology*, 9, 495
- Lewis, M.R. (1962), Persistence of thymus in cervical area. *J. Ped.* 61, 887
- Lindstrom, F.D., R.C. Williams, R.D. Brunning (1968), Thymoma associated with multiple myeloma. *Arch. Intern. Med.* 122, 526
- Lindstrom, J., M.E. Seybold, V.A. Lennon (1976), Antibody to ACh-R in myasthenia gravis. Prevalence, clinical correlates and diagnostic value. *Neurology (Minneapolis)*, 26, 1054

- Lisak, R.P., N.I. Abdou, B. Zweiman, C. Zmigewski, A.A. Penn (1976), Aspects of lymphocyte function in myasthenia gravis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 274, 402
- Lisak, R.P., B. Zweiman (1976a), Serum immunoglobulin levels in myasthenia gravis, polymyositis and dermatomyositis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 39, 34
- Liveridge, L.A., G.M. Yuhll, I.M. Wilkinson, J.A. Hughes (1974), Benefit from adrenocorticotrophin in myasthenia gravis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 37, 412
- Low, T.L.K., A.L. Goldstein (1978), Structure and function of thymosin and other thymic factors. The year in hematology (eds. R. Silber, J. Lobue, A.S. Gordon) Plenum Publishing corp. 281
- Lowenhaupt, E., R. Brown (1951), Carcinoma of the thymus, of granulomatous type; a clinical and pathological study. *Cancer*, 4, 1193
- Lowenthal, R.M., J.M. Gumpel, L. Kreel, J.E. McLaughlin, D.B.L. Skeggs (1974), Carcinoid tumor of the thymus with systemic manifestations: a radiological and pathological study. *Thorax*, 29, 553
- Macadam, R.F., J.M. Vettes (1969), Fine structural evidence for hormone secretion by a human thymic tumor. *J. Clin. Pathol.* 22, 407
- McBurney, R.P., O.T. Clagett, J.R. McDonald (1951), Primary intrapulmonary neoplasm associated with myasthenia gravis Report of a case. *Mayo-Clin. Proc.* 26, 345
- Mackay, I.R., P. de Gail (1963), Thymic germinal centres and plasma cells in systemic lupus erythematosus. *Lancet*, 2, 667
- Mackay, I.R., S. Whittingham, G. Goldstein, T.T. Curie, W.S.C. Hare (1968), Myasthenia gravis: clinical, serological and histological studies in relation to thymectomy. *Aust. Ann. Med.* 17, 1
- MacDonald, R.A., (1956), A study of 356 carcinoids of the gastrointestinal tract; report of four new cases of the carcinoid syndrome. *Am. J. Med.* 21, 867
- Madonick, M.J., M. Rubin, L.H. Levine (1957), Myasthenia gravis developing fifteen months after removal of thymoma. *Arch. Intern. Med.* 99, 151
- Maisel, H., H. Yoshihara, D. Waggoner (1975), The cervical thymus. *Michigan Medicine*, 74, 259
- Major, H. (1957), Zur Chirurgie der Thymus. *Langenbecks Arch. Klin. Chir.* 287, 214
- Mallinson, W.J.W. (1971), Hypogammaglobulinemia with thymoma. *Proc. R. Soc. Med.* 64, 1305
- Mandi, B., T. Glant (1973), Thymosin-producing cells of the thymus. *Nature (new biol)*, 246, 25
- Mandel, T. (1970), Differentiation of epithelial cells in the mouse thymus. *Z. Mikr. Anat. Forsch.* 106, 498
- Manes, J.C., H.B. Taylor (1973), Thymic carcinoid in familial multiple endocrine adenomatosis. *Arch. Pathol.* 95, 252
- Marchesi, V.T., J.L. Gowan (1964), The migration of lymphocytes through the endothelium of venules in lymph nodes: an electron-microscope study. *Proc. Roy. Soc. B.* 159, 283
- Marmont, A., C. Peschle (1973), Pure red cell aplasia, new aspects of its pathophysiology and therapy. *Proc. 2nd meeting European African Div. of the Int. Soc. Hematology (Prague)*
- Marks, P.A., R.A. Rifkind (1972), Protein synthesis, its control in erythropoiesis, cellular differentiation its exploits in the erythroid cell system of the mouse. *Science*, 175, 955
- Marshall, A.H.E., R.S. White (1961), The immunological reactivity of the thymus. *Br. J. Exp. Path.* 42, 379
- Mary, H. (1974), Chirurgie du thymus et tumeurs. *Ann. Chir. Thorac Cardiovasc.* 13, 9
- Masaoka, A., Y. Nagaoka, Y. Kotake (1975), Distribution of thymic tissue at the anterior mediastinum. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 70, 747
- Matani, A., C. Dritsac (1973), Familial occurrence of thymoma. *Arch. Pathol.* 95, 90
- Mathey, J., J. Galey, G. de Saint Florent, P. Renault, E. Hazan, P. Court, P. Cady, A. Vanetti (1968), La chirurgie du thymus et sa loge, a propos de 100 interventions. *Ann. Chir. Thor.* 7, 1159
- Mattila, S., R. Pirskanen, J. Heimonen (1976), Thymectomy for myasthenia gravis. *Scand. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 10, 183
- Maximow, A. (1909), Untersuchungen über Blut und Bindegewebe II. Ueber die Histogenese der Thymus bei Säugetieren. *Arch. Mikr. Anat.* 74, 525
- Mendell, J.R., J.N. Whitaker, W.K. Engel (1973), The skeletal muscle binding site of antistriated muscle antibody in myasthenia gravis. an electron microscopic immuno-histochemical study using peroxidase conjugated antibody fragments. *J. Immunol.* 111, 847

- Mendelow, H., G. Genkens (1954), Studies in myasthenia gravis; cardiac and associated pathology. J. Mt. Sinai Hosp. 21, 218
- Metcalf, D. (1964), Functional interactions between the thymus and other organs. (eds. V. Defendi, D. Metcalf) The thymus, Philadelphia, Wistax, Int. Press, 53
- Metcalf, D., M. Wiadroski (1966), Autoradiographic analysis of lymphocyte proliferation in the thymus and thymic lymphoma tissue. Cancer, 26, 483
- Michaud, P., P. Galy, P. Mollard, P. Meyer (1961), Syndrome de compression cave supérieure par thymome malin. Résection en bloc et remplacement prothétique de la veine cave supérieure. Ann Chir. 15, 59
- Michelson, H., B. Sender (1956), Cervical thymus. Arch. Surg. 72, 275
- Michie, W., S.J. Beck, R.G. Mahaffy, E.F. Honein, G.B. Fowler, B. Gillan (1967), Quantitative radiological and histological studies of the thymus in thyroid disease. Lancet, 1, 691
- Middleton, G., (1967), The incidence of follicular structures in the human thymus at autopsy. Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci. 45, 189
- Mikal, S. (1974), Cervical thymic cyst, case report and review of the literature. Arch. Surg. 109, 558
- Miller, J.F.A.P., P. Dukor (1964), Die Biologie des Thymus nach dem heutigen Stande der Forschung. Karger, Basel, New York
- Miller, J.F.A.P. (1965), Effect of thymectomy in adult mice on immunological responsiveness. Nature, 208, 1337
- Miller, J.F.A.P., B.J. Weston (1973), Immunsurveillance. In: contemporary topics in immunobiology vol. 2. thymus dependency. (eds. A.J.S. Davies, R.L. Carter) Plenum Press New York, London, 270
- Minkowitz, S., L. Solomon. A. Micastrì (1968), Cytologically malignant thymoma with distant metastases. Cancer, 21, 426
- Missier, P.A., S. Kreps, R.H. Nachtgall, G. Jaspin, W.W. Fischer (1971), Hemorrhagic cysts of thymus. New York state Journal of Medicine, 1930
- Mitchell, A.B.S. (1973), The pathogenesis of acquired pure red cell aplasia. Br. J. Hosp. Med. 9, 605
- Mitchell, G.F.T. (1974), Cell modification of B cell responses to antigen in mice. Contemporary topics in immunobiology vol. 3 Eds. M.D. Cooper, N.L. Warner, New York, London, Plenum Press, 97
- Mittag, T., P. Kornfeld, A. Tormay, C. Woo (1976), Detection of anti-acetylcholine receptor factors in serum and thymus from patients with myasthenia gravis. N. Eng. J. Med. 294, 691
- Moigneteau, C., C. Cornet, E. Gordeef, P. Dubigeon, A. Delajarte, J.M. Guillement (1967), Le thymo-lipome. Journ. Chir. (Paris), 94, 509
- Mondhury, Al. H., E.D. Zanjani, M. Spivak, R. Zalusky, A.G. Gordon (1971), Pure red cell aplasia, thymoma: loss of serum inhibitor of erythropoiesis following thymectomy. Blood, 38, 576
- Monod, O. (1967), Traitement chirurgical des tumeurs du thymus. Le poumon et le coeur T XXIII, 1023
- Montes, L.F., R. Ceballos, M.D. Copper, M.N. Bradley, D.E. Bockman (1972), Chronic mucocutaneous Candidiasis, myositis and thymoma a new triad. JAMA, 222, 1619
- Montpellier, J., P. Laffarque (1939), Sur un cas de thymome carotidien. Bull. Ass. Franc. Etud. Cancer, 28, 884
- Mottet, H.K. (1964), Malignant thymoma. Am. J. Clin. Pathol. 41, 61
- Mulder, D.G., H. Braitman, Wei-Li, C. Herrmann (1972), Surgical management in myasthenia gravis. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 63, 105
- Mulder, D.G., C. Herrmann, G.D. Buckberg (1974), Effect of thymectomy in patients with myasthenia gravis. Am. J. Surg. 128, 202
- Mulder, D.G., A.N. Geren, S.P. Srivastava, J. Burgess (1978) in: Thymoma: a ten year review. Am. J. Surg. 136, 53
- Naef, A.P., D. Weissberg, M. Goldberg, F.G. Pearson (1973), Thymoma. Ann. Thorac. Surg. 16, 146
- Nagy, D. (1962), Chirurgische Anat. Thorax 4e Auflage, verlag der Ungarischen Akademie der Wissenschaften, 128, Budapest
- Nastuk, W.L., O.J. Plescia, K.E. Osserman (1960), Changes in serum complement activity in patients with myasthenia gravis. Proc. Soc. Exptl. Biol. (N.Y.), 105, 177
- Nathaniels, E.K., A.M. Nathaniels, C.A. Wang (1970), Mediastinal parathyroid tumors, a clinical and pathological study of 84 cases. Ann. Surg. 171, 165

- Nickels, J, K Franssila, L. Hjelt (1973), Thymoma and Hodgkin's disease of the thymus Acta Pathol Microbiol. Scand (A), 81, 1
- Noback, G.J. (1921), Contribution to topographic anatomy of thymus gland with particular references to its changes at birth and in period of newborn. Am. J. Dis. Child, 22, 120
- Norris, E.H. (1938), The morphogenesis and histogenesis of the thymus gland in man. in which the origin of the Hassall's corpuscles of the human thymus is discovered. Contribution to embryology, 27, 193
- Nossal, G J V., J. Mitchell (1966), The thymus in relation to immunological tolerance. In: the thymus experimental and clinical studies. (eds G E W. Wolstenholme and R Porter) Churchill, London, 3
- O'Gara, R.W., R C. Horn, H T. Enterline (1958), Tumors of the anterior mediastinum. Cancer, 11, 562
- Okabe, H. (1966), Thymic lymph follicles; a histopathological study of 1.356 autopsy cases. Acta Pathol. Jap. 16, 109
- Oldham, H N, D.C. Sabiston (1968), Primary tumors and cysts of the mediastinum. Lesions presenting as cardiovascular abnormalities. Arch. Surg 96, 71
- Oosterhuis, H.J G H (1964), Studies in myasthenia gravis; a clinical study of 180 patients. J. Neurol Sci. 1, 512
- Oosterhuis, H.J.G.H., A.H.L. Sluyter, T.E W. Feltkamp (1965), Het samengaan van myasthenia gravis, thymoom en aplastische anaemie Ned. T Geneesk. 109, 309
- Oosterhuis, H J G H., H. v.d Geld, T.E W. Feltkamp (1967), Studies in myasthenia gravis, part 2, the relation of some clinical and immunological data J. Neurol. Sci. 4, 417 (Elsevier publishing company Amsterdam the Netherlands)
- Oosterhuis, H J G H., J. Bethlem, T.E.W Feltkamp (1968), Muscle pathology, thymoma and immunological abnormalities in patients with myasthenia gravis J Neurol Neurosurg. Psychiatry, 31, 460
- Oosterhuis, H.J G.H. (1971), Myasthenia gravis, een auto-immuun ziekte? Ned. T. Geneesk. 115, 1379
- Oosterhuis, H.J.G.H (1973), The role of immunological disorders in the pathobiology of myasthenia gravis. Proceedings of the X International congress of neurology Barcelona International Congress series 319, Ed. A Subirana, J.M Burrows, Excerpta Medica Amsterdam, 339
- Oosterhuis, H J G.H. (1974), The relationship between the histopathology of the thymus gland and the effect of thymectomy in myasthenia gravis. Recent advances in myology Ed. B.W. Bradley, New York, Excerpta Medica, 517
- Oosterhuis, H J G.H (1976), Een te genezen spierziekte. Ned. T Geneesk. 120, 181
- Oosterhuis, H J G.H. (1980), Myasthenia gravis. In. klinische immunologie. (ed. T.E.W. Feltkamp), Bohn, Scheltema, Holkema, Utrecht, 348
- Oosterom, R., L. Kater, J. Oosterom (1979), Effects of human thymic epithelial conditioned medium on mitogen responsiveness of human and mouse lymphocytes. Clin. Immunol. Immunopath 12, 460
- Oosterom, R. (1980), Humoral function of the human thymus Proefschrift Utrecht
- Osserman, K.E. (1958), Myasthenia gravis New York, Grune, Stratton
- Owen, J J T., M C. Raff (1970), Studies on the differentiation of thymus derived lymphocytes J Exp. Med. 132, 1216
- Owen, J.J. T. (1972), The origins and development of lymphocyte populations. In: Ontogeny of acquired immunity. A Ciba Foundation symposium, Elsevier Amsterdam, 35
- Papatestas, A.E., K.E. Osserman, A.E. Kark (1971), The relationship between thymus and oncogenesis. Br. J. Cancer, 25, 635
- Papatestas, A E., L.I. Alpert, K.E. Osserman, R.S. Osserman, A E. Kark (1971a), Studies in myasthenia gravis: effects of thymectomy. Am. J. Med. 50, 465
- Papatestas, A E , K.E. Osserman, A.E. Kark (1972), 17 ketosteroid excretion, myasthenia gravis and breast cancer Lancet, 1, 691
- Papatestas, A.E., G. Genkins, P. Kornfeld, S. Horowitz, A.E. Kark (1975), Transcervical thymectomy in myasthenia gravis. Surg. Gyn Obst. 140, 535
- Papatestas, A.E. (1978), Le congrès de chirurgie thoracique et cardiovasculaire. Lille 27-28 octobre 1978

- Patel, D., J. Mitnick, P. Braunstein, B. Nancy, B. Genieser (1978), 67/Ga Scan in thymoma. *Clin Nucl Med.* 3, 339
- Patrick, J., J. Lindstrom (1973), Autoimmune response to acetylcholine - receptor. *Science*, 180, 871
- Patten, B.M. (1968), *Human embryology* ed. 2 New York, Blakiston Co, 524
- Patten, B.M. (1976), *Human embryology* ed. Clark Edward Corliss Mc. Graw-Hill Company
- Payne, W.S., O.T. Clagett (1972), Thymomas. In: Shields general thoracic surgery, Lea, Febiger, Philadelphia, 960
- Peabody, J.W.Jr., L.H. Strug, J.D. Rives (1954), Mediastinal tumors a survey of modern conception in diagnosis and management. *Arch. Int. Med.* 93, 875
- Pearson, C.M., P.J. Fitzgerald (1949), Carcinoid tumors. A reemphasis of their malignant nature. *Cancer*, 1005
- Peck, S.M., K.E. Osserman, L.B. Weiner, A. Lefkowitz, R.S. Osserman (1968), Studies in bullous diseases; immunofluorescent serologic tests. *New Engl. J. Med.* 279, 951
- Penn, C.R.H., H.F. Hope Stone (1972), The role of radiotherapy in the management of malignant thymoma. *Br. J. Surg.* 59, 533
- Pereira, G., Y. Clermont (1971), Distribution of cell web containing epithelial reticular cells in the rat thymus. *Anat. Rec.* 169, 613
- Perlo, V.P., R.S. Schwab, H.R. Viets, K.E. Osserman (1966), Myasthenia gravis, evaluation of treatment of 1,355 patients. *Neurol.* 16, 431
- Perlo, V.P., B. Arnason, D. Poskaner, B. Castleman, R.S. Schwab, K.E. Osserman, A.E. Papatestas, L.I. Alpert, A.E. Kark (1971), The role of thymectomy in the treatment of myasthenia gravis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 183, 308
- Pernkopf, E. (1963), *Atlas der topographischen und angewandten Anatomie des Menschen*. Urban, Schwarzenberg, München, Berlin, 118, 119, 154, 262
- Peterson, R.D.A., M.D. Cooper, R.A. Good (1965), The pathogenesis of immunologic deficiency diseases. *Am. J. Med.* 38, 579
- Punching, A.G., D.K. Peters, J.N. Davis (1976), Remission of myasthenia gravis following plasma exchange. *Lancet*, 2, 1373
- Purkey, W.P. (1954), Epithelioma of undescended thymus in a child. *A.M.A. Arch. Otolaryngology*, 59, 237
- Pirofsky, B., R.H. Reis, E.J. Bardana, C. Bayrakci (1971), Anti-thymocyte antiserum therapy in non surgical immunologic disease. *Transplant. Proc.* 3, 769
- Pirskanen, R., A. Tulkainen, E. Hokkanen (1972), HL-A antigens associated with myasthenia gravis, a preliminary report. *Ann. Clin. Research*, 4, 304
- Pirskanen, R. (1976), Genetic associations between myasthenia gravis and the HL-A system. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 39, 23
- Pohlenz, O.v. (1968), Röntgenologische Thymusdiagnostik. *Med. Klin.* 32, 1255
- Posner, J.B., J. Howieson, E. Cvitkovic (1977), Disappearing spinalcord compression; oncolytic effect of glucocorticoids (and other chemotherapeutic agents) on epidural metastases. *Ann. Neurol.* 2, 409
- Preston Hughes, J., N. Ancalmo, G.L. Leonard, H.L. Ochsner (1975), Carcinoid tumour of the thymus gland: report of a case. *Thorax*, 30, 470
- Prinz, H. (1968), Zur Frage der Thymektomie bei Myasthenia gravis. *Langenbecks Arch. Klin. Chir.* 321, 284
- Pyke, K.W., E.W. Gelfand (1974), Morphological and functional maturation of human thymic epithelium in culture. *Nature*, 251, 421
- Rachmanoff, N., V. Fentress (1964), Thymoma with metastasis to the brain. *Am. J. Clin. Pathol.* 41, 618
- Raff, M.C. (1971), Evidence for subpopulation of mature lymphocytes within mouse thymus. *Nature (New Biol.)* 229, 182
- Raff, M.C., H. Cantor (1971), Subpopulations of thymus cells and thymus derived lymphocytes. In: *progress in immunology* (ed. D.B. Amos), Academic Press New York, 83
- Raviola, E., M.J. Karnovsky (1972), Evidence for a blood thymus barrier using electron opaque tracers. *J. Exp. Med.* 136, 466

- Rémy, J., P. Warot (1970), La phlébographie thyroïdienne sélective chez les myasthéniques. *Rev. Neurol.* 123, 173
- Rémy, J., P. Beguery (1972), Apport de la phlébographie du thymus. *J. Belg. Radiol.* 55, 453
- Reinglass, J.L., A.C.J. Bruckel (1973), The prognostic significance of thymic germinal center proliferation in myasthenia gravis. *Neurology*, 23, 69
- Richman, D.P., J. Patrick, B.G.W. Arnason (1976), Cellular immunity in myasthenia gravis: response to purified acetylcholine - receptor and autologous thymocytes. *N. Engl. J. Med.* 294, 694
- Ridenhour, C.E., J.H. Henzel, M.S. DeWeese, S.E. Kerr (1970), Thymoma arising from undescended cervical thymus. *Surgery*, 67, 614
- Riemer, R.W. (1972), Transcervical approach to the thymus and to mediastinal tumors. *Am. J. Surg.* 123, 393
- River, G.L. (1966), Erythroid aplasia following thymectomy. *JAMA*, 197, 726
- Rogers, B.G.G., J.R. Manalagod, W.V. Blazek (1968), Thymoma associated with pancytopenia and hypogammaglobulinemia. *Am. J. Med.* 44, 154
- Rosenthal, T., M. Hertz, Y. Samra, N. Shakin (1974), Thymoma: clinical and additional radiologic signs. *Chest*, 65, 428
- Rosai, J., E. Higa (1972), Mediastinal endocrine neoplasm of probable thymic origin, related to carcinoid tumor; clinicopathologic study of 8 cases. *Cancer*, 29, 1061
- Rosai, J., G.D. Levine (1976), Tumors of the thymus. *Atlas of tumor pathology*, Second series; Fascicle 13. Publ. Armed Forces Institute of Pathology. Washington D.C., 1
- Rothfield, N.F., G.P. Rodman (1968), Serum antinuclear antibodies in progressive systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 11, 607
- Rowland, C.P., H. Aranow, P.F.A. Hoefler (1957), Myasthenia gravis appearing after the removal of thymoma. *Neurology (Minneapolis)* 7, 584
- Rubin, M., B. Straus, L. Allen (1964), Clinical disorders associated with thymic tumors. *Arch. Intern. Med. (Chicago)*, 114, 389
- Rueff, H., J. LeMee (1909), A propos de l'anatomie du thymus humain. *C. R. Acad. Sci. Paris*, 148, 519
- Rullière R., J.L. Gimbert, Ch. Coury (1969), Pathologie du thymus chez l'adulte exploration clinique et radiologique de la loge thyroïdienne. XXXVII congrès Français de médecine Paris (ed. Masson), 115
- Russo, L., C. Scopetta, P. Tonali (1977), Shifting of the blood T:B lymphocyte ratio in myasthenia gravis patients after thymectomy. *Neurology*, 27, 642
- Ryan, M., B. Egbert, D.K. Ziegler (1973), Myasthenia gravis and immunity. *J. Kansas Med. Soc.* 74, 22
- Rzepecki, W., M. Lukasiewicz, E. Lukaszczuk, M. Strugalska (1975), Die chirurgische Behandlung der Myasthenie durch Thymektomie. *Z. Erkr. Atm.* 142, 277, J.A. Barth (Leipzig)
- Saegesser, F., G. Zoupanos (1970), Thymomas, tumors of the thymic site and the para-neoplastic immunological syndromes associated with them. Current problems in surgery. *Surg. oncology*, 14, 447
- Safdar, S.H., S.B. Krantz, E.B. Brown (1970), Successful immuno suppressive treatment of erythroid aplasia appearing after thymectomy. *Br. J. Haematol.* 19, 435
- Sainte-Marie, G. (1963), Antigen penetration into the thymus. *J. Immunol.* 91, 840
- Sainte-Marie, G. (1973), Cell migration and the thymus. In: contemporary topics in immunobiology vol. 2 Thymus dependency, (eds A.J. Davies, R.L. Carter), New York, London, Plenum Press, III
- Salyer, W.R., J.C. Eggleston (1976), Thymoma, a clinical and pathological study of 65 cases. *Cancer*, 37, 229
- Sauer, P.E., A. Elkadi, C.H. Almond, H. Lundman, E.M. Simmons (1971), A thymic cyst presenting as cardiomegaly. *Journal of the Oklahoma State Med. Ass.* 64, 367
- Sawyers, J.L., J.H. Foster (1968), Surgical treatment of thymomas. *Arch. Surg.* 96, 814
- Scadding, G.K., H.C. Thomas, C.W. Harvard (1977), Myasthenia gravis acetylcholine receptor antibody titres after thymectomy. *Br. Med. J.* 1, 1512
- Scadding, G.K., H.C. Thomas, C.W. Harvard (1979), The immunological effects of thymectomy in myasthenia gravis. *Clin. Exp. Immunol.* 36, 205
- Scadding, G.K., A.D.B. Webster, M. Ross, H.C. Thomas, C.W. Harvard (1979a), Humoral immunity before and after thymectomy in myasthenia gravis. *Neurology*, 29, 502

- Schaberg, A., G.J. v. Swaen (1978), Fundamentele aspecten van kanker. In: Oncologie, onder redactie van Prof. Dr. A. Zwaveling, Dr. R.J. van Zonneveld, Prof. Dr. A. Schaberg, 2e druk, Stafleu's wetenschappelijke uitgeverij Leiden, 11
- Schade, G., E. Ungeheuer, (1967), Die Indikation zur Thymektomie bei der Myasthenia gravis. Thoraxchirurgie, vaskuläre Chirurgie, 15, 668
- Schaumburg, B.P., M. Crone (1971), Binding of corticosterone by thymus cells bursa cells and blood lymphocytes from the chicken. Biochim. Biophys. Acta, 237, 494
- Schmid, J.R., J.M. Kely, E.G. Harrison Jr., E.D. Bayrd, G.L. PLease (1965), Thymoma associated with pure red cell agensis: review of literature and report of 4 cases. Cancer (Philadelphia), 18, 216
- Scholz, D.A., R.C. Bahn (1959), Thymic tumors associated with Cushing's syndrome: review of three cases. Proc. Mayo. Clin. 34, 433
- Schonfelder, M., I. Baumann (1974), Die prognostische Bedeutung der Keimzentren im Thymus bei Myasthenia gravis. Psychiat. Neurol. Med. Psychol. Leipzig, 26, 556
- Schumacher, M., J. Roth (1913), Thymektomie bei einem Fall von Morbus Basedow mit Myasthenia. Mitt. Grenzgeb. Med. Chir. 25, 746
- Schwartz, M. (1960), Intrinsic factor antibody in serum from patients with pernicious anaemia. Lancet, 2, 1263
- Scully, N.M. (1969), Lipothymoma with cystic lymphangioma. case report. Am. Surg. 26, 400
- Sealy, W.C., W.L. Weaver (1965), Severe airway obstruction in infancy due to the thymus gland. Ann. Thoracic. Surg. 1, 389
- Sellers, T.H., A.C. Thackray, A.D. Thomson (1967), Tumors of the thymus: a review of 88 operation cases. Thorax. 22, 193
- Seltzer, R., D.S. Mills, S.S. Baddock, B. Felson (1968), Mediastinal thymic cysts. Dis. Chest. 53, 186
- Seybold, W.D., J.R. McDonald, O.T. Clagett, C.A. Good (1950), Tumors of the thymus. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 20, 195
- Seybold, M.E., F.M. Howard, D.O. Duane, W.S. Payne, E.G. Harrison (1971), Thymectomy in juvenile myasthenia gravis. Arch. Neurol. 25, 385
- Seybold, M.E., D.B. Drachman (1974), Gradually increasing dosis of prednison in myasthenia gravis reducing the hazards of treatment. N. Engl. J. Med. 209, 81
- Shackelford, G.D., W.H. McAlister (1974), The aberrantly positioned thymus: a cause of mediastinal or neck masses in children. Am. J. Roentgenol. Rad. Therapy Nuclear Med. 120, 291
- Shimabukuro, K., K. Takagi, T. Kury (1972), Follow up study of serum immunoglobulins in thymectomized cases of myasthenia gravis. Keio. J. Med. 21, 235
- Shortman, K., H. Jackson (1974), The differentiation of T lymphocytes. Cellular Immunology, 12, 230
- Siegler, R. (1964), The morphology of the thymuses and their relation to leucemia. In: (eds. R.A. Good, A.E. Gabelson) The thymus in immunobiology, Structure function and role in disease. New York, Hoeber, 623
- Simeone, J.F., T. McCloud, C. Putman, J. Marsh (1975), Thymoma and systemic lupus erythematosus. Thorax, 30, 697
- Simons, J.N., D.W. Robinson, F.W. Masters (1964), Cervical thymic cyst. Am. J. Surg. 108, 578
- Simpson, J.A. (1958), An evaluation of thymectomy in myasthenia gravis. Brain, 81, 112
- Simpson, J.A. (1960), Myasthenia gravis: a new hypothesis. Scot. Med. J. 5, 419
- Simpson, J.A., J.M. Vettes (1973), Histological assessment of the myasthenic thymus gland and the response to thymectomy. X International Congress of Neurology. Barcelona, Excerpta Medica. Internat. Congress Series, 296, 86
- Simpson, J.A., P.O. Behan, H.M. Dick (1976), Studies on the nature of autoimmunity in myasthenia gravis. Evidence for an immunodeficiency type. Ann. N. Y. Acad. Sci. 274, 382
- Skeggs, D.B.L. (1973), Complications associated with the radiotherapy of thymic tumours. Proc. Roy. Soc. Med. 66, 155
- Slater, G., A.E. Papatestas, G. Genkins, P. Kornfeld, S.H. Horowitz (1978), Thymectomy in patients more than forty years of age with myasthenia gravis. Surg. Gyn. Obst. 146, 54
- Slater, G., A.E. Papatestas, G. Genkins, P. Kornfeld, S.H. Horowitz, A. Bender (1978a), Thymomas in patients with myasthenia gravis. Ann. Surg. 188, 171



- Sloan, H. E. Jr. (1943), Thymus in myasthenia gravis. *Surg.* 13, 154
- Smuley, J. D., J. Bradley, D. Daly, M. Ziff (1969), Immunoglobulin synthesis in vitro by human thymus; comparison of myasthenia gravis and normal thymus. *Clin. Exp. Immunol.* 4, 387
- Smith, C. (1955), Studies on the thymus of the mammal. VIII. Intrathymic lymphatic vessels. *Anat. Rec.* 122, 173
- Smith, C. (1964), The microscopic anatomy of the thymus. In: *The thymus in immunobiology* (eds. R. A. Good and A. E. Gabrielsen) Hoeber Med. Div. Harper and Row, London, 71
- Smith, W. F., R. A. De Wall, R. A. Krumholz (1970), Giant thymoma. *Chest*, 58, 383
- Soderstrom, N., J. A. Axelsson, E. Hagelqvist (1970), Postcapillary venules of the lymphnode type in the thymus in myasthenia. *Lab. Invest.* 23, 451
- Soffer, L. J., J. L. Gabrilove, B. S. Wolff (1952), Effect of ACTH on thymic masses. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 12, 690
- Sood, V. P., A. K. Chattopadhyay (1976), Cervical thymic cyst. *The Eye, Ear, Nose and Throat*, 55, 54
- Souadjan, J. V., M. N. Silverstein, J. L. Titus (1968), Thymoma and cancer. *Cancer*, 22, 1221
- Souadjan, J. V., M. N. Silverstein, J. L. Titus (1968a), The thymus and malignancy. I. Association of thymoma with cancer. *Clin. Res.* 16, 363
- Souadjan, J. V., M. N. Silverstein, J. L. Titus (1969), Morphologic studies of the thymus in human neoplasma. *Cancer*, 23, 619
- Souadjan, J. V., P. Enriquez (1974), The spectrum of diseases associated with thymoma. *Arch. Intern. Med.* 134, 374
- Southam, C. M. (1971), Cancer-specific antigens in man. In: *Samter M (ed): immunological diseases* ed. 2. Boston, Little Brown, 1, 743
- Soutter, L., C. P. Emerson (1960), Elective thymectomy in the treatment of aregenerative anemia associated with monocyte leukemia. *Am. J. Med.* 28, 609
- Speer, F. D. (1938), Thymic cysts. *N.Y. Med. Coll. Flower Hosp. Bull.* 1, 42
- Straber, F. G., U. Fink, W. Sack (1975), B lymphocytes in the thymus of patients with myasthenia gravis. *New. Engl. J. Med.* 292, 1032
- Strauss, A. J. L., B. C. Seegal, K. C. Hsu, P. M. Burkholder, W. L. Nastuk, K. E. Osserman (1960), Immunofluorescence demonstration of a muscle binding complement fixing serum globulin fraction in myasthenia gravis. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 105, 184
- Strauss, A. J. L., P. G. Kemp, S. D. Douglas (1966), Myasthenia gravis and thymic myoid cells. *Lancet*, 1, 772
- Stutman, O., R. A. Good (1973), Thymus hormones. In: *contemporary topics in immunobiology*, vol 2. Thymus dependency (eds. A. J. S. Davis, R. L. Carter), Plenum Press, London, 299
- Stutman, O. (1975), The postthymic precursor cell. In: *The biological activity of thymic hormones*. Ed. D. W. van Bekkum, Kooyker Scientific Publications Rotterdam, 87
- Stutman, O. (1975a), Humoral thymic factors influencing postthymic cells. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 249, 89
- Stutman, O. (1977), Thymus Traffic and postthymic maturation. In: *contemporary topics in immunobiology*, vol. 7 T cells (ed. O. Stutman), Plenum Press New York, London, 1
- Suy, R., A. Lerut, G. Stalpaert (1972), Thymolipoma. *Arch. Chr. Neerl.* XXIV-IV-321
- Swierenga, J. (1970), Thoracoscopie, een vergeten en daarna opnieuw ontdekt onderzoek. *Ned. T. Geneesk.* 114, 83
- Symmers, D. (1948), Lymphoid diseases. *Arch. Path.* 45, 73
- Takata, H., R. Mongaya (1970), Thymoma, clinicopathologic observation. *N.Y. State J. Med.* 70, 2667
- Tamaoku, N., S. Habu, T. Kameya (1971), Thymic lymphoid follicles in auto-immune diseases. II. Histological histochemical and electron microscopic studies. *Keio. J. med.* 20, 57
- Tarrab-Hazday, R., A. Aharonov, O. Abramsky (1975), Passive transfer of experimental auto-immune myasthenia gravis by lymphnode cells in inbred guinea pigs. *J. Exp. Med.* 142, 785
- Teplick, J. G., A. Nedwich, M. E. Haskin (1973), Roentgenographic features of thymolipoma. *Am. J. Roentgenol. Radium. Ther. Nucl. Med.* 117, 873
- Tesseraux, H. (1956), Der Thymus. In: *Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, begründet von Dr. E. Kaufmann und Prof. Dr. M. Staemmler; 1. Band, 2. Hälfte.* De Gruyter, Berlin, 1588
- Tesseraux, H. (1959), Physiologie und Pathologie des Thymus unter besonderer Berücksichtigung der

- pathologischer Morphologie. Bd. 9, Zwanglose Abhandlung aus dem Gebiete der inneren Sekretion Leipzig, J.A. Barth
- Thele, U., J. Kutzner, H. Mertsch, P. Scholmerick (1972), Diagnostische Probleme bei malignem Thymom mit Skelettmetastasierung Med. Welt, 23, Heft 46, 1685
- Theodorczyk, J.A., E.F. Potoworowski, A. Sviculis (1975), Cellular localisation and antigenic species specificity of thymic factors. Nature, 258, 617
- Thiele, H.G., H. Frenzel (1967), Immunoglobulin-Mangelsyndrom und Agranulocytose bei Thymom. Schw. Med. Wschr. 48, 1606
- Thies, E., E. Thies (1972), Tumoren des Thymus Bruns Beitrage Klin. Chir. 219, 619
- Thomas, B.M. (1968), Three unusual carcinoid tumours with particular reference to osteoblastic bone metastases. Clin. Radiol. 19, 221
- Thompson, R.E. (1972), Persistent cervical thymus apparent only with crying. Amer. J. Dis. Child 124, 762
- Thomson, A.D. (1955), The thymic origin of Hodgkin's disease Br. J. Cancer, 9, 37
- Thomson, A.D., A.C. Thackray (1957), The histology of tumours of the thymus. Br. J. Cancer, 11, 348
- Thorburn, J.D., H.B. Stephens, O.F. Grimes (1952), Benign thymoma in the hilus of the lung. J. Thorac. Surg. 24, 540
- Tomasi, T.B., A.M. Yurchak (1972), The synthesis of secretory components by the human thymus. J. Immunol. 108, 1132
- Tondury, G. (1965), Angewandte und topografische Anatomie Dritte überarbeitete und erweiterte Auflage, S. Thieme Verlag Stuttgart, 58
- Toole, J.F., M.S. Witcowski (1966), 75 Selenomethionine scan for thymoma JAMA, 198, 1219
- Toro, I. (1958), Histologische Beiträge zur Funktion des Thymus Verhandlungen der Anat. Gesellschaft. Fischer Verlag, Jena, 249
- Toro, I. (1967), Cytological data on the thymus problems. Meth. Arch. Exp. Path. Ed. E. Bajusz und G. Jasmin. Karger, Basel, New York, 3, 306
- Toty, L., J. Scheid, M. Morin, R. Perol, M. Herzog, C. Personne (1967), Thrombose de la veine cave supérieure en rapport avec un volumineux thymome. Ann. Chir. Thor. Car. 6, 22
- Tow, F., A.J. Mares (1978), The aberrant cervical thymus, embryology, pathology and clinical implications. Am. J. Surg. 136, 631
- Toyka, K.V., B. Drachman, D.E. Griffin, A. Pestrok, J.A. Winkelstein, K.H. Fischbeck, I. Kao (1977), Myasthenia gravis a study of humoral immune mechanism by passive transfer to mouse. N. Engl. J. Med. 296, 125
- Trautman, N., A. Begerano, M. Strahlevitch, D. Golding, M. Small (1966), A thymic factor preventing wasting and influencing lymphopoiesis in mice. Israel J. M. Sci. 2, 549
- Trautman, N., M. Burger, A. Kay (1967), Some clinical characteristics of a thymic humoral factor determined by assay in vivo of DNA synthesis in lymphnodes of thymectomized mice Biochem. Pharmacol. 16, 711
- Trautman, N. (1974), Thymic hormones and the immune response. Physiol. Rev. 54, 272
- Trautman, N., M. Small, D. Zipori, T. Uziel, A.I. Kook, V. Rother (1975), Characteristics of THF, a thymic hormone. In: the biological activity of thymic hormones (ed. D.K. van Bekkum), Kooiker Scientific Publ. Rotterdam, 117
- Trites, A.E.W. (1966), Thyrolipoma, thymolipoma and pharyngeal lipoma, a syndrome Canad. med. Ass. J. 95, 1254
- Turk, J.L. (1973), Morphological changes in the thymus dependent lymphoid system associated with pathological conditions in animals and man and: Their functional significance In: contemporary topics in immunobiology vol. 2. Thymus dependency Ed. A.J.S. Davies, R.L. Carter, Plenum Press New York, London, 137
- Turk, J.L. (1975), The mechanism and mediators of cellular hypersensitivity. In: clinical aspects of immunology ed. by P.G.H. Gell, R.R.A. Coombs, P.J. Lachmann, third edition Blackwell Scientific Publications, Oxford, London, Edinburgh, Melbourne, 847
- Tweel, van den, J.G. (1971), The thymus in vitro Diss. Utrecht
- Uytendaele, F., C.J. Heynen, R.E. Balheux (1978), Induction of antigen-specific human suppressor T lymphocytes in vitro. Nature, 271, 556

- Velde, R L v d , N B Friedman (1966), The thymic myoid cells and myasthenia gravis JAMA, 198, 197
- Velde, R L v d (1970), Thymic myoid cells and myasthenia gravis Am J Pathol 59, 347
- Vessey, M P , R Doll (1972), Thymectomy and cancer, a follow up study Br J Cancer, 26, 53
- Vetters, J M , R S Barclay (1973), The incidence of germinal centres in thymus glands of patients with congenital heart disease J Clin Pathol 26, 583
- Vetters, J M , J A Simpson (1974), Comparison of thymic histology with response to thymectomy in myasthenia gravis J Neurol Neurosurg Psychiatry 37, 1139
- Vetters, J M , R F Macadam (1976), Fine structural evidence for hormone secretion by the human thymus J Clin Pathol 26, 194
- Veverka, L (1972), Die Thymektomie bei Myasthenia gravis Wiener Klin. Wschr 10, 161
- Vilan, J , K Rhyner, A Ganzoni (1971), Immunosuppressive treatment of pure red cell aplasia Lancet, 2, 51
- Vincent, A , G K Scadding, H C Thomas, J Newson Davies (1978), In vitro synthesis of anti-acetylcholine receptor antibody by thymic lymphocytes in myasthenia gravis Lancet, 1, 305
- Waldman, T A , W Strober, R M Blaese, A J L Strauss (1967), Thymoma, hypogammaglobulinemia and absence of eosinophils J Clin Invest 46, 1127
- Walford, R L (1969), The immunologic theory of aging Scand University books, Munksgaard, Copenhagen, 34
- Wang, Chiu An (1976), The anatomic basis of parathyroid surgery Ann Surg 183, 271
- Wassner, U J (1970), Mediastinalgeschwulste, Häufigkeit, Klinik Gestalt und Charakter F K Schattauer Verlag, Stuttgart
- Watanabe, H A (1966), A pathological study of thymomas Acta Pathol Jap 16, 323
- Watanabe, H A (1971), Thymoma and thymic germinal center Keio J Med 20, 69
- Watson, R R (1968), Thymic neoplasms, a surgical enigma Arch Surg 97, 146
- Weissberg, D , M Goldberg, F G Pearson (1973), Thymoma Ann Thoracic Surg 16, 141
- Weissman, I L (1973) Thymus cell maturations Studies on the origin of cortisone resistant thymic lymphocytes J Exp Med 137, 504
- Weissman, I L , M Small, C G Fathman, L A Herzenberg (1975), Differentiation of thymus cells Fred Proc Fed Amer Soc Exp Biol 34, 141
- Welch, P , N R Rose, J H Kite (1973), Neonatal thymectomy increases spontaneous autoimmune thyroiditis J Immunol 110, 575
- Weller, R W , A E Pearce, M Rapoport (1951), Thymic cyst of the neck Arch Pathol 52, 569
- Weller, G L (1933), Development of the thyroid, parathyroid and thymus glands in man Carnegie Inst Wash Publ 443, Contrib Embryol 24, 93
- Wever, J , L K Lacquet, C M Jongerus (1976), Thymustumoren, overzicht van 35 patienten. Ned T Geneesk 120, 906
- Whan Min, K , C Waddell, F Pircher, G Granville, F Gyorkey (1978), Selective uptake of 75 Selenomethionine by thymoma with PRCA Cancer, 41, 1323
- Whitaker, J A , W R Vogler, J H Werner (1970), Red cell aplasia and osteoblastic metastases in a patient with thymoma Cancer, 26, 427
- Whittaker, L D , H B Lynn (1973), Mediastinal tumors and cysts in the pediatric patient Surg Clin N A 53, 893
- Wilkins, E W , H Edmunds, B Castleman (1966), Cases of thymoma at the Massachusetts General Hospital J Thorac Cardiovasc Surg 52, 322
- Williams, E D , M Sandler (1963), The classification of carcinoid tumours Lancet, 1, 238
- Willnow, U v , W Tischer (1973), Thymusgeschwulste im Kindesalter Zblt Chir 98, 581
- Wilputte, F L (1974), Les tumeurs thymiques, revue de la pathologie thymique et implication thérapeutiques chirurgicales Acta Chir Belgica, 5, 494
- Wilson, J R , T D Bartley (1964), Liposarcoma of the mediastinum, report of a case in a child and review of the literature J Thorac Cardiovasc Surg 48, 486
- Wychulis, A R , W S Payne, O T Clagett, L B Woolner (1971), Surgical treatment of mediastinal tumors a 40 year experience J Thorac Cardiovasc Surg 62, 379

- Yamanoi, S. (1921), Zur Lehre des Thymuslipome. Zbl. Chir. 48, 785
- Yeoh, C.B., J.M. Ford, R. Lattes, R.H. Wylie (1966), Intrapulmonary thymoma. J. Thorac. Surg. 51, 131
- Yune, H.Y., E.C. Klatte (1970), Thymic venography. Radiology, 96, 521
- Zatz, M.M., E.M. Lance (1970), The distribution of 51 labeled lymphoid cells in the mouse, a survey of anatomical compartments. Cell. Immunol. 1,3
- Zipori, D. (1975), Effect of THF on cycling of colony forming cells (CFU-S) from bone marrow of thymectomized mice. In: the biological activity of thymic hormones (ed. D.W. v. Bekkum) Kooyker Scientific Publications Rotterdam, 233
- Zwintz, E., H. Denck, E. Chowanetz, F. Olbert (1978), Chirurgische Therapie mediastinaler Tumoren, unter besonderer Berücksichtigung der Thymome. Aktuelle Chirurgie, 13, 253



## Curriculum vitae.

De schrijver van dit proefschrift werd op 1 juni 1944 geboren te Naarden en slaagde in 1963 te Utrecht voor het eindexamen H.B.S. -B.

De medische studie werd aangevangen in september 1963 aan de Rijksuniversiteit te Utrecht.

In 1968 was de auteur verbonden als assistent aan het Laboratorium voor Med. Anatomie en Embryologie der Rijksuniversiteit te Utrecht, hoofd prof. dr. W.J. van Doorenmaalen.

Het artsexamen werd afgelegd op 11.02.1972.

Op 1 augustus 1972 werd begonnen met de opleiding tot chirurg in het St. Antonius Ziekenhuis te Utrecht, opleider destijds dr. A.L.E.M.S. Schaepkens van Riemst.

Van december 1975 tot en met april 1976 werd een stage traumatologie en orthopaedie gevolgd in het Kreutz Spitaal, hoofd Pd. Urs. Heim, te Chur.

Vanaf mei 1978 werd de functie van chef de clinique vervuld.

Op 1 augustus 1978 vond inschrijving in het Specialisten Register als chirurg plaats.

Vanaf 1 november 1979 is de schrijver verbonden aan de maatschap chirurgie van het St. Joseph Ziekenhuis te Eindhoven.



# Stellingen

behorende bij het proefschrift

Thymustumoren

van

F.A.A.M. Croiset van Uchelen



## I

Radicale thymo-thymectomy verdient de voorkeur boven thymoomexstirpatie alleen.

## II

De mediane sternotomie is de meest geschikte toegangsweg voor het verrichten van een radicale thymo-thymectomy.

## III

De verergering van myasthenia gravis na thymectomy of uitsluitend thymoom-exstirpatie, kan veroorzaakt worden door achtergebleven thymusweefsel.

## IV

De afwezigheid van antilichamen tegen dwarsgestreept spierweefsel bij patiënten lijdende aan myasthenia gravis sluit de aanwezigheid van een thymoom uit.

## V

Gezien het belang van de beperking van de kosten van de gezondheidszorg is het wenselijk bij dialyse patiënten het thuisdialyseren te bevorderen.

## VI

Bij de overweging tot chirurgische behandeling van een gestenoseerde arteria carotis, is een occlusie van de contralaterale arteria carotis geen contra-indicatie, doch juist een dringende indicatie.

## VII

Bij atone nabloeding postpartum welke niet reageert op de gebruikelijke uterotonica, dient toediening van prostaglandine ( $\text{PGF}_2 \alpha$  of  $\text{PGE}_2$ -analoog) in het myometrium overwogen te worden.

## VIII

Voor adequate behandeling van veneuze afwijkingen in de onderste extremiteiten is veneuze drukmeting onontbeerlijk en dient dit onderzoek vooraf te gaan aan de venografie.

## IX

Op biomechanische gronden dient het indicatiegebied van de mergspijker volgens Kaessmann voor de behandeling van femurfracturen te worden uitgebreid tot fracturen in de isthmus.

## X

Het gebruik van een intraluminale shunt tijdens carotischirurgie bij de aanwezigheid van een contralaterale carotis occlusie is hooguit in 20% der gevallen noodzakelijk.

## XI

Het verwijderen van dubieuze gebitselementen voorafgaand aan open hartchirurgie doet veronderstellen dat er tandheelkundig geen betere mogelijkheden zijn.

## XII

Er is geen reden om aan te nemen dat de gebitsgezondheid van operatiekamerpersoneel essentieel verschilt van die der gemiddelde Nederlander.



